

КОНСТАНТИНОВА НАТАЛИЯ КИРИЛЛОВНА

**ВЛИЯНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЛАДЕНЧЕСКИХ ГЕМАНГИОМ У ДЕТЕЙ РАННЕГО
ВОЗРАСТА**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Котлукова Наталья Павловна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Садыкова Динара Ильгизаровна

член-корреспондент АН Республики Татарстан

заведующий кафедрой педиатрии госпитальной педиатрии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук

Бокерия Екатерина Леонидовна

советник директора, старший научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Института неонатологии и педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского»

Защита состоится «___»_____2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___»_____2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Младенческая гемангиома (МГ) является наиболее частой сосудистой патологией у детей раннего возраста, встречается с частотой выше 4% (Cotter С. с соавт., 2022). В 15-24% случаев всех младенческих гемангиом, в зависимости от их размеров и локализации, могут развиваться осложнения, требующие оказания врачебной помощи (Leye H.D. и соавт., 2021).

В течение многих лет основными методами лечения осложнённых МГ считались различные варианты хирургического лечения. С 2008 года, после открытия положительного влияния неселективного β -адреноблокатора пропранолола (П) на сосуды гемангиомы, активно изучается его применение в системном медикаментозном лечении МГ как препарата первой линии (Leaute-Labreze С. и соавт., 2015, Faith E.F. и соавт., 2021, Gatts J.E. и соавт., 2022, Giachetti A. и соавт., 2023, Hermans M.M. и соавт., 2023).

У детей с МГ выявлен высокий уровень васкулоэндотелиального фактора роста А (Heredea R.E. и соавт., 2022). В настоящее время предполагается, что ведущую роль в развитии МГ играет васкулогенез, а не ранее изученный ангиогенез (Hoeger P.H., 2021, Hu W. и соавт., 2021). Считается, что механизмы действия β -адреноблокаторов на МГ включают в себя вазоконстрикцию, ингибирование ангио- или васкулогенеза, способствуют инволюции МГ (Saerens J. и соавт., 2021, Hermans M.M. и соавт., 2023).

Стандартная длительность системной медикаментозной терапии П составляет 6 месяцев, при необходимости – до 12 и более месяцев (Koh S.P. и соавт., 2020; Wu Y. и соавт., 2023; Yenamandra V.K. и соавт., 2023). Объективные критерии, согласно которым устанавливается продолжительность терапии, отсутствуют. По данным европейских рекомендаций, ребаунд-синдром, при котором сосудистое образование вновь начинает пролиферировать, возникает в 17-20% случаев при длительности терапии 6 месяцев, значительное снижение риска ребаунд-синдрома (до 5%) достигается при 12-ти месячном курсе лечения П (Gatts J.E. и соавт., 2022; Kridin K. и соавт., 2023). Пропранолол действует на сосуды МГ, но, являясь неселективным β -адреноблокатором, воздействует также на сократимость миокарда и влияет на сердечный ритм, однако нежелательные эффекты П при лечении МГ не изучались.

В Российской Федерации на момент начала исследования отсутствовал единый протокол обследования и медикаментозного лечения МГ с помощью неселективного β -адреноблокатора пропранолола, что и обуславливало актуальность нашего исследования.

Степень разработанности темы

В последние десятилетия широко изучалось воздействие П на сосуды МГ у детей раннего возраста (Поляев Ю.А. и соавт., 2013, Leaute-Labreze С. и соавт., 2015, Krowchuk D.P. и

соавт., 2019, Koh S.P. и соавт., 2020). Имеются единичные исследования по изучению влияния П на сердечно-сосудистую систему при лечении МГ у детей раннего возраста, в которых проводились эхокардиография (ЭХО-КГ) до назначения терапии и электрокардиография (ЭКГ) на фоне терапии (Blei F. и соавт., 2014, Phillips JD и соавт., 2021). Доля врождённых пороков сердца (ВПС) составила 21%, брадикардия и атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) 1 степени – 14% случаев у детей с МГ на фоне терапии П. Исследований по оценке результатов ЭКГ, ЭХО-КГ, суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру (СМ ЭКГ) у детей с МГ на фоне терапии П не проводились.

Метод ультразвукового исследования (УЗИ) МГ использовался только для постановки диагноза и носил описательный характер (Трапезникова Т.В. и соавт., 2018, Park H.J. и соавт., 2021, McNab M. и соавт., 2021). Li M. и соавт., 2017 в своем исследовании оценили толщину сосудистых образований и её уменьшение на фоне терапии П. Количество сосудов в ультразвуковом срезе, а также линейная скорость кровотока (ЛСК) в приводящих и интрапаренхиматозных сосудах не изучалась.

При изучении васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) у детей с МГ было показано повышение его уровня в 2 раза по сравнению с детьми без МГ (Paria S. и соавт., 2019), а также более высокий уровень VEGF-A в фазу пролиферации МГ по сравнению с фазой инволюции МГ (Makkeyah SM. и соавт., 2021). Нет опубликованных динамических исследований уровня VEGF-A и его рецепторов 1, 2 и (VEGF-R1, VEGF-R2/KDR, VEGF-R3/FLT-4) на фоне терапии П. Исследования по критериям длительности терапии не проводились.

Цель исследования

Оптимизировать схемы лечения младенческих гемангиом у детей раннего возраста на основании оценки эффективности и безопасности системного лечения пропранололом и состояния сердечно-сосудистой системы во время и после завершения терапии в рамках разработанных протоколов ведения.

Задачи исследования

1. Создать протокол обследования и медикаментозного лечения пропранололом младенческих гемангиом у детей раннего возраста.
2. Изучить состояние сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с младенческими гемангиомами до начала, на фоне системной терапии пропранололом и после её завершения, выявить критерии групп риска детей, угрожаемых по развитию нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.
3. Оценить эффективность системного лечения пропранололом младенческих

гемангиом у детей раннего возраста по данным ультразвуковых параметров сосудистых образований.

4. Определить уровни васкулоэндотелиального фактора роста А и его рецепторов 1, 2 и 3 у детей раннего возраста с младенческими гемангиомами до начала, на фоне системной терапии пропранололом и после её завершения

5. Разработать критерии длительности лечения пропранололом младенческих гемангиом у детей раннего возраста в зависимости от ультразвуковых параметров сосудистых образований.

Научная новизна

В рамках комплексного кардиологического мониторинга впервые изучены нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы при системном лечении МГ пропранололом. Выявлены брадикардия, увеличение пауз ритма сердца и возникновение АВ-блокад по данным СМ ЭКГ, снижение сократительной способности миокарда по данным ЭХО-КГ.

Полученные динамические изменения со стороны ультразвукового исследования МГ демонстрируют эффективность проводимого системного лечения пропранололом в виде уменьшения толщины образований, количества сосудов в них и снижения линейной скорости кровотока.

Впервые описана динамика изменений уровней VEGF-A и его рецепторов при системном лечении пропранололом МГ, демонстрирующая значимое снижение VEGF-R3/FLT-4.

Впервые установлены критерии длительности лечения пропранололом МГ у детей раннего возраста в зависимости от локализаций сосудистых гиперплазий и динамики ультразвуковых параметров, демонстрирующие уменьшение возникновения ребаунд-синдрома.

Впервые выявлена зависимость длительности терапии от скорости кровотока в крупном интрапаренхиматозном сосуде образования.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам исследования выявлено значимое снижение VEGF-R3/FLT-4 у детей с МГ раннего возраста на фоне терапии П, что доказывает его механизм действия на васкулогенез. Изменения уровней VEGF-A и двух других его рецепторов на фоне терапии П не продемонстрировали значимых изменений.

Создан протокол ультразвукового исследования МГ, который может использоваться в качестве рутинного обследования у детей с данной патологией. Результаты ультразвукового исследования МГ доказали наличие у каждой МГ одного питающего сосуда, установлена

корреляционная связь средней силы между линейной скорости кровотока в крупном интрапаренхиматозном сосуде и длительностью системной терапии пропранололом.

Показана значимость проведения СМ ЭКГ для оценки состояния сердечно-сосудистой системы у детей с МГ раннего возраста при терапии пропранололом в сравнении с данными аускультации и электрокардиографии.

Разработанный в рамках предложенного протокола ведения, обследования и терапии П МГ защищен патентом на изобретение Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Проспективное исследование проводилось в 2016-2019 гг. на кафедре госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и на базе отделения кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы». В исследование были включены 170 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, из них 152 ребенка с МГ различной локализации, 18 детей без МГ. Согласно разработанному протоколу проведён комплекс клинико-anamnestических (сбор анамнеза, физикальный осмотр), лабораторно-инструментальных (общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, определение VEGF-A и его рецепторов, ЭКГ, ЭХО-КГ, СМ ЭКГ, УЗИ мягких тканей) методов обследования детям с МГ. Всем детям с МГ был назначен неселективный β -адреноблокатор пропранолол. Статистическая обработка данных проводилась в программе Excel 2013 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

На фоне проведения медикаментозной терапии П МГ отмечается его эффект на сердечно-сосудистую систему в виде урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), удлинений пауз ритма сердца, замедления атриовентрикулярной проводимости.

Эффективность П в лечении МГ доказана по результатам динамического ультразвукового исследования, демонстрируя уменьшение толщины сосудистых образований, количества сосудов и снижения линейной скорости кровотока в них.

На фоне терапии П выявлено снижение VEGF-A и рецепторов к нему со значимым снижением VEGF-R3/FLT-4, свидетельствующее о его возможной патогенетической роли в развитии МГ.

Разработанный протокол обследования и лечения П МГ обеспечивает максимально эффективное и безопасное проведение системной медикаментозной терапии детям раннего возраста.

Степень достоверности результатов и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством детей, включённых в исследование, использованием актуальных методик исследования и современных методов статистической обработки. Полученные выводы соответствуют задачам исследования, их обоснованность подтверждается успешным применением на практике.

На основании результатов работы получен патент «Способ лечения инфантильных гемангиом» RU 2701213 C1. Основные положения и результаты опубликованы в 15 научных статьях, в том числе в 2 международных журналах и 13 – в центральной печати, из них 9, рецензируемых ВАК и 5, рецензируемых SCOPUS. Материалы работы также опубликованы в Атласе патологии сосудов головы и шеи.

Основные положения диссертации были доложены на Российских, Европейских и мировых Конгрессах: на XIII Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2017), 22nd International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (Нидерланды, Амстердам, 2018), The 7th Congress of the European Academy of Paediatrics Societies (Франция, Париж, 2018), 19th Annual Meeting European Society for Pediatric Dermatology (Хорватия, Дубровник, 2019), 53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Испания, Севилья, 2019), European Academy of Paediatrics 2019 Congress and Master Course (Португалия, Порту, 2019), Конгрессах Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 2018, 2019, 2020, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику кардиологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Материалы работы используются на кафедре госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России при подготовке студентов 5, 6 курсов, клинических ординаторов, аспирантов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно п.6. – внутренние болезни у детей.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературных данных, посвящённых эпидемиологии, патогенезу, клиническим, лабораторно-инструментальным особенностям детей с МГ. Лично разработан дизайн исследования, создана база данных для систематизации, хранения и статистической обработки данных. Автор лично принимал участие в обследовании и лечении детей, включённых в настоящее исследование. Выполнен анализ полученных данных, сформированы выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме опубликовано 15 печатных работ, в том числе 9 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 40 таблицами. Список литературы содержит 127 источника, из которых 26 отечественных и 101 зарубежных

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с 2016 по 2019 годы. Все дети, участвовавшие в исследовании, являлись пациентами отделения кардиологии (заведующая отделением – д.м.н., И.И. Трунина) ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор И.М. Османов). В исследование было включено 170 детей: в первую группу было включено 152 ребенка с МГ различной локализации в возрасте от 1 месяца до 3 лет, из них 39 мальчиков и 113 девочек. Во вторую группу – 18 детей с неотягощённым кардиологическим анамнезом без МГ в возрасте до 1 года (5 мальчиков и 13 девочек) (Рисунок 1).

Критерии включения в исследование в группу детей с МГ (1-ая группа):

- возраст детей от 1 месяца до 3 лет;
- наличие одной или нескольких МГ с изъявлением, и/или приводящих к функциональным обструкциям (параорбитальные МГ, вызывающие или способные вызвать нарушение зрения, МГ носа, вызывающие или способные вызвать затруднение дыхания, МГ губы, вызывающие или способные вызвать трудность принятия пищи, МГ гортани, вызывающие или способные вызвать обструкцию дыхательных путей, МГ шеи, вызывающие

или способные вызвать позиционную кривошею, МГ печени, влияющие или способные влиять на функцию печени и щитовидной железы, обширные МГ различной локализации, вызывающие сердечную недостаточность и/или легочную гипертензию); и/или способными оставить эстетические дефекты (все растущие МГ в области лица, околоушной области, околососковой области у девочек или других локализаций);

- подписанное родителями или опекунами добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании и проведение фотодокументации.

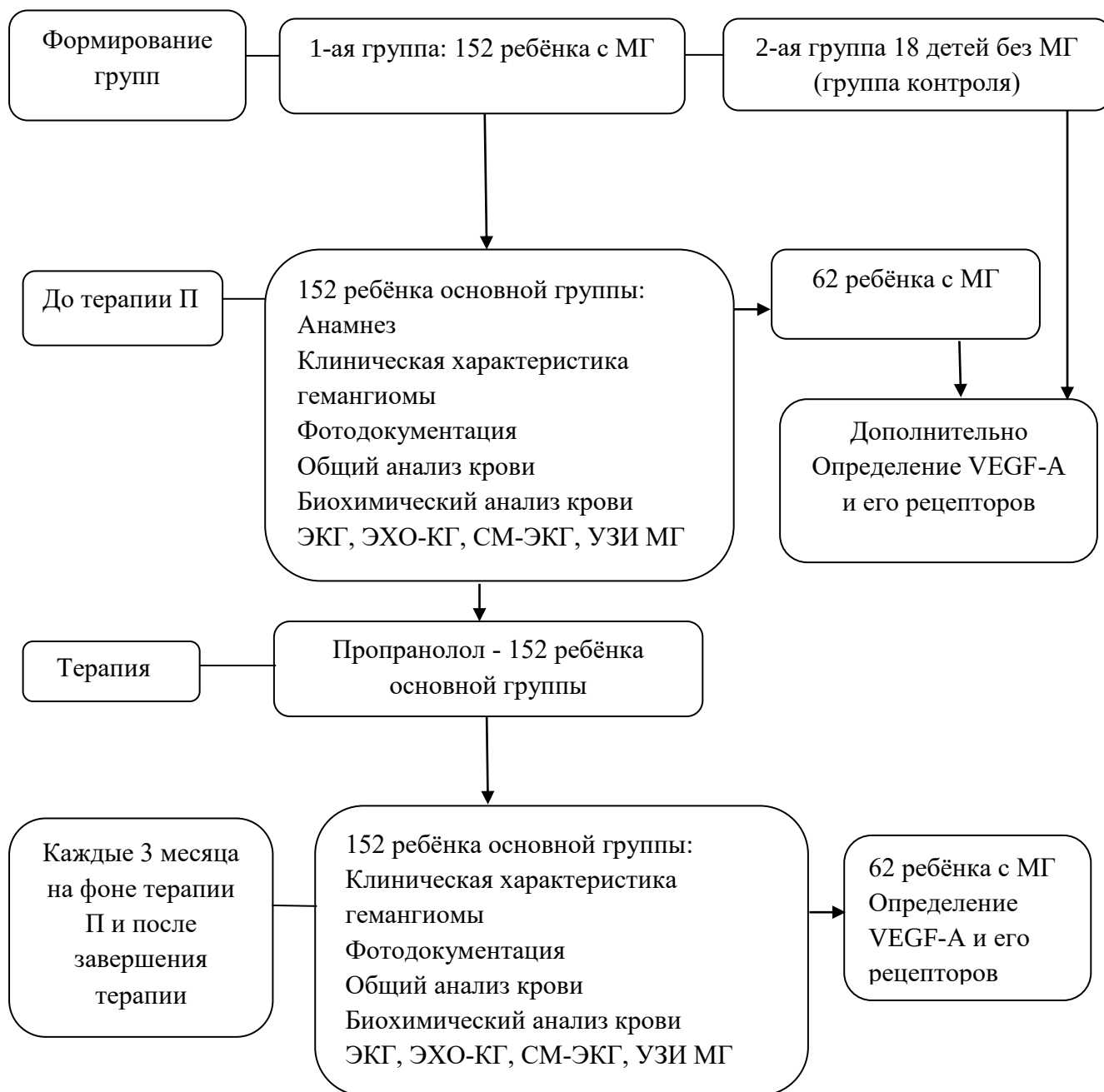


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Критерии включения для детей с неотягощённым кардиологическим анамнезом без МГ (2-я группа):

- возраст детей до 1 года;
- отсутствие МГ в области головы, шеи, туловища, конечностей, внутренних органов, приводящих к функциональным обструкциям, изъязвлениям и/или эстетическим дефектам;
- подписанное родителями или опекунами добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Вторая группа пациентов была сформирована для проведения иммуноферментного анализа VEGF-A и его рецепторов. Эти дети составили контрольную группу.

У пациентов собирался анамнез жизни и настоящего заболевания, включающий анамнез течения беременности и родов у матери ребёнка, а также семейный анамнез.

При сборе анамнеза родов учитывались наличие обвития пуповиной в родах, длительность родов и безводного промежутка, способ родоразрешения.

При сборе анамнеза заболевания фиксировались возраст ребенка, при котором появилось образование, его локализация и цвет образования, возраст начала бурного роста образования и его остановки, методы предыдущего лечения. Учитывалась семейная отягощённость по наличию у МГ у родственников.

В начале обследования проводился клинический осмотр всех детей с МГ. Фиксировались локализация образования, его форма, размер, плотность, местная температура, цвет, наличие или отсутствие изъязвлений. Обязательно фиксировались признаки наличия или отсутствия недостаточности кровообращения (НК). Измерялись ЧСС и артериальное давление (АД).

Лабораторные методы исследования включали в себя:

- общий анализ крови;
- иммуноферментный анализ (ИФА): количественное определение уровней активной формы VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-R2/KDR и VEGF-R3/FLT-4.

Инструментальные методы исследования включали в себя:

- ЭКГ;
- ЭХО-КГ;
- СМ ЭКГ с регистрацией модифицированных отведений по трём каналам – V-4, V-6, aVF. При исследовании результатов СМ ЭКГ анализировались следующие показатели: ЧСС за сутки, во время бодрствования и во время сна; циркадный индекс (ЦИ); максимальная пауза ритма; интервал QT, скорректированный интервал QT (сQT) автоматическим анализатором по формуле Базетта ($QT/\sqrt{RR}$) и при

мануальных измерениях на минимальной ЧСС; частота встречаемости удлинённого корригированного интервала QT; интервал PQ; вариабельность ритма сердца при помощи оценки SDNN (стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R), pNN50 (процент соседних интервалов R-R, различающихся более, чем на 50 мсек) и rMSSD (среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R). Проводилось выявление нарушений ритма сердца, как желудочковых, так и наджелудочковых.

- УЗИ МГ, которое включало в себя определение локализации МГ, измерение толщины сосудистого образования, оценку эхогенности и однородности, а также в цветовом режиме (Допплерография) оценку васкуляризации и определение ЛСК в питающем сосуде, в крупном и поверхностным интрапаренхиматозных сосудах.

- фотодокументация МГ.

Для лечения МГ использовался пропранолол в дозе 2 мг/кг/с.

Все результаты, полученные в ходе исследования, вносились в базу данных. Создана программа многофакторного анализа на компьютерной программе Excel 2013, которая включала в себя анамнестическую и диагностическую группы данных.

Анамнестическую группу составили 38 непараметрических данных, полученных во время сбора анамнеза. При этом 5 непараметрических показателей имели отдельную вариабельность, это:

- 13 вариантов недоношенности (26-37 недель);
- 47 вариантов локализаций МГ;
- 20 вариантов времени, когда появилось образование;
- 19 вариантов времени, когда начали лечение;
- 29 вариантов продолжительности лечения.

Диагностическую группу составили параметрические данные, полученные в ходе лабораторных и инструментальных методов диагностики. К ним были отнесены:

- 8 параметров биохимического анализа крови;
- ЧСС, полученная методом аускультации;
- 93 параметра ЭХО-КГ;
- ЧСС, полученная методом ЭКГ;
- 23 параметра СМ ЭКГ;
- 5 параметров УЗИ.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 152 детей было 37 (24,3%) мальчиков и 115 (75,7%) девочек, среди которых МГ наблюдалась в 3,21 раза чаще, чем у мальчиков.

У 152 детей было выявлено 213 МГ различной локализации за счёт множественных МГ в некоторых случаях. Наиболее частой локализацией МГ была околоушная область ($n = 20$), (9,4%). Клинически у таких пациентов отмечалась асимметрия лица за счет увеличения соответствующей околоушной области. На втором и третьих местах по частоте встречаемости были МГ в области лба ($n = 16$), (7,5%) и в области спины ($n = 16$), (7,5%). 26 детей (17,1%) наблюдались офтальмологом в связи с наличием параорбитальных МГ: 7 (3,3%) детей с сегментарными МГ лица и РНАСЕ-синдромом; 9 (4,2%) детей с МГ в области верхнего века и 9 (4,2%) детей с МГ нижнего века; 1 (0,5%) ребенок с МГ в области глазного дна.

Детям с сегментарными МГ в пояснично-крестцовом отделе, промежности или нижних конечностях проводились дополнительные обследования: УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансная томография пояснично-крестцовой области для исключения LUMBAR-синдрома. Детям с сегментарными МГ верхней половины туловища проводилось дополнительное обследование – компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием сосудов головы, шеи и грудной клетки для исключения РНАСЕ-синдрома.

У 50 (33%) детей на первом месяце жизни отмечаются предшествующие МГ кожные изменения в виде эритематозных или депигментированных пятен.

У 10 детей (6,6%) с МГ имели место изъязвления, из них у трёх пациентов присоединилась вторичная инфекция. У двух пациентов (1%) развилась постгеморрагическая анемия 2 степени. У 3 пациентов (2%) с обширными МГ в области нижней губы и шеи, грудной клетки, тотальным поражением МГ печени отмечались признаки НК IIb стадии. Всем детям при наличии трёх и более МГ проводилось УЗИ печени. Наши результаты обследования продемонстрировали наличие поражения печени у 5 детей (3,3%). Всем детям с обширными МГ и МГ печени проводилось исследование гормонов щитовидной железы. Результаты проведённого нами исследования выявило патологию щитовидной железы у одного ребенка.

По данным анамнеза МГ чаще встречалась у недоношенных детей (39 детей, 25,8%). В значительном проценте случаев зафиксирована угроза прерывания беременности (у 31 матери, 20,5%). На третьем месте – анемия матери во время беременности (у 28 матерей, 18,4%). Многие анамнестические данные встречались у матерей в сочетании друг с другом, особенно у матерей недоношенных детей.

Нами установлено, что у 31 матери обследованных детей (20,5%) отмечалась угроза прерывания беременности или угроза преждевременных родов, которые нередко лечат

назначением β -симпатомиметиков. Это позволило нам предположить, что β -симпатомиметики могут провоцировать васкулогенез у плода. У 29 матерей (19,2%) в анамнезе отмечались инфекционные заболевания, что не исключает инфекционное влияние на васкулогенез плода.

17 пациентов (11,2%) до начала медикаментозной терапии П получали другие виды терапии МГ без выраженного положительного эффекта (склеротерапию, лазерокоагуляцию, гормональную терапию преднизолоном, местную терапию β -адреноблокаторами или криодеструкцию).

Особое внимание в ходе исследования уделялась уровню глюкозы в крови. β -адреноблокаторы, блокируя β_2 -адренорецепторы, препятствуют процессу глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, что уменьшает поступление глюкозы из печени в кровяное русло. В ходе проведенного исследования у двух детей (1,3%) отмечалась выраженная гипогликемия вплоть до гипогликемической комы. Причиной стало нарушение рекомендаций по приготовлению и приёму препарата. В ходе рутинного исследования уровня глюкозы лишь у одного ребенка однократно была зафиксирована гипогликемия.

Учитывая фармакодинамику П, который подвергается глюкуронированию в печени, в ходе исследования были изучены показатели АЛТ и АСТ у детей до начала терапии, во время и после ее завершения. Было выявлено, что на фоне терапии у 103 детей (68,2%) отмечалось повышение АЛТ и АСТ. Всем детям с повышенными АЛТ и АСТ было проведено обследование на определение иммуноглобулинов к вирусам семейства герпес. У одного пациента на фоне начала приема П отмечалось выраженное повышение АЛТ и АСТ (10 норм), была выявлена текущая цитомегаловирусная инфекция.

Всем детям, находившимся в отделении кардиологии, проводился ежедневный контроль уровня АД. В ходе исследования ни у одного ребенка не отмечалось снижения систолического или диастолического АД ниже допустимых значений на фоне терапевтических доз П.

Всем детям оценивалась ЧСС на фоне терапии П. Аускультативно у 15 детей (9,9%) отмечалась брадикардия с максимальным снижением ЧСС на шестом месяце терапии П вне зависимости от возраста ребенка, при котором была начата терапия. Аускультативные параметры ЧСС сравнивались с данными ЧСС, полученными в ходе проведения ЭКГ. Полученные данные продемонстрировали расхождение значений ЧСС в виде увеличения значения по инструментальному исследованию. Необходимо отметить, что проведение ЭКГ является стрессовым исследованием для детей первого года жизни, во время которого у них часто отмечаются выраженное беспокойство и плач, что и приводит к повышению ЧСС.

По данным СМ ЭКГ установлено, что уже к третьему месяцу от начала терапии у всех детей отмечалось снижение ЧСС вне зависимости от возраста ребенка, а также времени бодрствования и сна. Учитывая различные параметры ЧСС по трём методам измерения

(аускультация, ЭКГ, СМ ЭКГ), произведён сравнительный анализ изменений значений Ч на фоне терапии П (Рисунок 2).

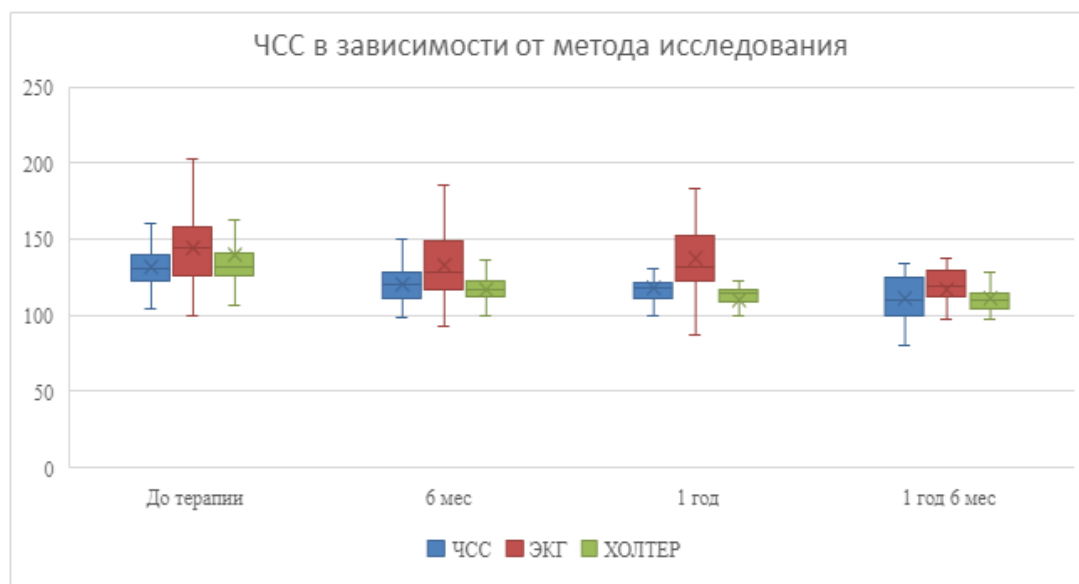


Рисунок 2 – Межквартильные размахи ЧСС в динамике терапии П в зависимости от метода исследования (аускультация, ЭКГ, СМ ЭКГ) (n = 152), уд. в мин.

Анализ показал снижение выраженное снижение ЧСС по данным СМ ЭКГ с наименьшим межквартильным размахом, что позволило считать СМ ЭКГ наиболее информативным методов оценки ЧСС.

СМ ЭКГ в 4,6% случаев выявило у детей с МГ на фоне терапии П паузы ритма сердца, превышающие возрастную норму. Максимальная пауза ритма сердца была зафиксирована на фоне асистолии и составила 18 с. Также был выявлен дозозависимый эффект П на увеличение пауз ритма сердца – при снижении дозы П или его отмене паузы ритма сердца достигали возрастных норм.

Проведение СМ ЭКГ в 3,9% случаев детям с МГ на фоне терапии П зафиксировало появление АВ-блокад. Также, как и при максимальных паузах ритма сердца, был выявлен дозозависимый эффект П – при снижении дозы П или его отмене отмечалась нормализация интервала PQ.

Благодаря проведённому многофакторному анализу была определены группы риска детей с МГ, у которых на фоне терапии П могли возникнуть паузы ритма сердца, превышающие норму, и АВ-блокады. Группу риска составили недоношенные дети и дети с с отягощённым семейным анамнезом по развитию аффективно-респираторных пароксизмов (RR = 1,75; 95% ДИ = 0,41-7,5; p < 0,05), а также дети, начавшие терапию на втором году жизни (RR = 1,24; 95% ДИ = 0,92-1,66; p < 0,05).

При анализе интервала QT и cQT значимых отклонений на фоне терапии П выявлено не было. При анализе циркадности ритма у детей первого года жизни было выявлено снижение ЦИ до назначения терапии П с постепенным его выравниванием на фоне терапии. Эти данные свидетельствовали о том, что у детей первого года жизни ещё не сформирована физиологическая циркадность ритма. Проводимая терапия П не мешала её постепенному физиологическому становлению. Отдельно проводился анализ показателей вегетативной нервной системы: SDNN, pNN50 и rMSSD. Полученные данные многофакторного анализа продемонстрировали выраженное усиление парасимпатического влияния на ритм сердца и проводимость у детей, начавших лечение П старше шести месяцев жизни.

ЭХО-КГ проводилась всем детям до назначения терапии П, во время проведения терапии и после ее завершения. Исходно у 40 пациентов (26%) была диагностирована различная патология, такая как ВПС, синдром некомпактного миокарда левого желудочка и высокая легочная гипертензия. Наиболее частые ВПС: дефекты межпредсердной перегородки, аорто-легочные фистулы и открытый артериальный проток. У 9 детей (6%) патология со стороны сердца сопровождалась сердечной недостаточностью и требовала назначения медикаментозного лечения. Одному ребёнку была проведена кардиохирургическая операция.

Мультифокальные МГ печени и крупные сегментарные МГ приводили к осложнению в виде высокой лёгочной гипертензии. Назначение системной терапии МГ с помощью П способствовало уменьшению объёма образования, снижению ЛСК и, тем самым, уменьшению давления в правых отделах сердца с последующей полной нормализацией показателей сердечной гемодинамики.

Тенденции к снижению сократительной способности миокарда ЛЖ и диастолической дисфункции выявлено не было. У одного ребёнка с обширной МГ, вызывающей НК и высокую лёгочную гипертензию, на фоне терапии П отмечалось выраженное снижение ФИ до 52,8%. Ребёнку был назначен дигоксин в поддерживающей дозе с положительным эффектом.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют в полной мере утверждать, что наиболее значимыми изменениями со стороны сердца на фоне терапии П являются изменения, выявленные на СМ ЭКГ в виде увеличения пауз сердечного ритма.

Проведение УЗИ у детей с МГ позволило нам объективировать эффективность применения П в лечении МГ. При УЗИ фиксировались толщина сосудистых образований, количество сосудов в одном ультразвуковом срезе и измерялась ЛСК в приносящем и интрапаренхиматозных сосудах.

Толщина сосудистых образований статистически снижалась через 6 месяцев после начала терапии П в 1,7 раза ($p < 0,05$). Количество сосудов в одном ультразвуковом срезе уменьшалось в два раза спустя год после начала терапии П. По результатам исследования было

выявлено, что на фоне терапии П отмечалось снижение ЛСК во всех патологических сосудах. Анализ зависимости скорости снижения ЛСК от длительности терапии показал, что через 6 месяцев от начала терапии П скорость кровотока в сосудах у всех МГ снижалась стремительно и уменьшилась в 2,5 раза от исходных параметров ($p < 0,05$). При этом было установлено, что через 6 месяцев от начала терапии наибольшее снижение ЛСК отмечалось в поверхностных интрапаренхиматозных сосудах, тогда как наибольшее снижение ЛСК в приносящем и крупном интрапаренхиматозном сосудах зафиксировано лишь через год терапии П (Рисунок 3).

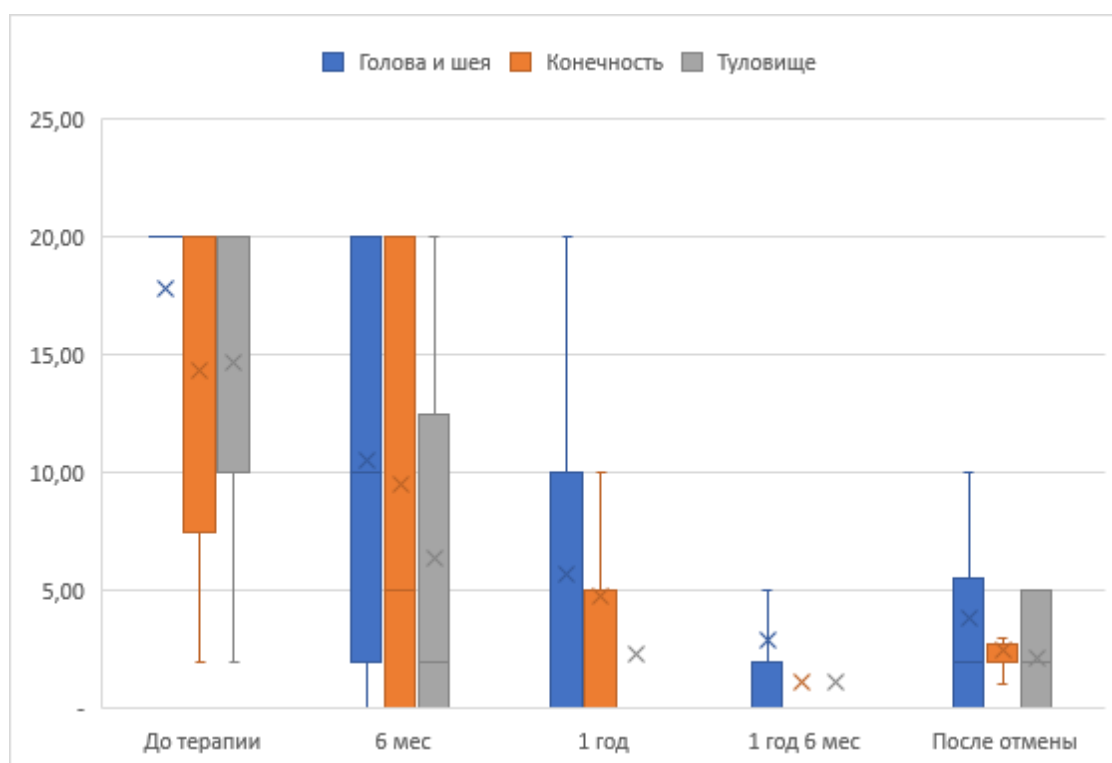


Рисунок 3 – Межквартильные размахи ЛСК в приносящем и интрапаренхиматозных сосудах МГ на фоне терапии П ($n = 213$), см/с.

Исходные ультразвуковые параметры МГ, а также их изменения на фоне П отличались в зависимости от анатомической локализации сосудистого образования. Учитывая, что риску развития ребаунд-синдрома способствует ранняя отмена терапии П хорошо васкуляризированных образований, был проведён соответствующий многофакторный анализ. Результаты выявили прямую корреляционную связь средней силы между длительностью терапии П от толщины МГ ($r = 0,478$), количества сосудов в одном ультразвуковом срезе ($r = 0,426$) и ЛСК в приносящем ($r = 0,488$), крупных ($r = 0,499$) и поверхностных интрапаренхиматозных ($r = 0,496$) сосудах. Проведенный многофакторный анализ позволил разработать критерии длительности лечения П МГ у детей раннего возраста в зависимости от

локализаций сосудистых образований и исходных ультразвуковых параметров МГ, что позволило сократить частоту развития ребаунд-синдрома до 7,9% (Таблица 1).

Таблица 1 – Ультразвуковая характеристика МГ после отмены терапии П без развития ребаунд-синдрома (n = 104).

Локализация МГ, количество	Толщина, мм	Количество сосудов, п	ЛСК в сосуде, см/сек		
			Приносящем	крупном интрапаренхи матозном	поверхностном интрапаренхи матозном
Волосистая часть головы (n = 13)	2,9	2	5,5	5,5	5,5
Сегментарные гемангиомы лица и РНАСЕ-синдром (n = 7)	2	7	16	12	10
Область верхнего века (n = 9)	2	5	19	8	7
Область нижнего века (n = 9)	2	2	2	2	2
Область носа (n = 8)	5,5	10	19,5	19,5	16,5
Область подбородка (n = 2)	2	3	8,5	8	8
Околоушная область (n = 20)	6,75	10	28	12	10
Область верхней конечности (n =12)	3,5	2	5,2	5,2	5,2
Область грудной клетки и молочной железы (n = 8)	5	2	17	17	17
Боковая поверхность туловища (n = 4)	2	0	0	0	0
Область нижней конечности (n = 12)	2	2	8	8	8

В области лба, щёк, губ, ушной раковины, шеи, плечевого пояса, живота, спины, LUMBAR-синдроме, ягодиц, гениталий сосудистые образования полностью инволютировали.

Результаты определения VEGF-A и его рецепторов показали, что у детей с МГ их уровень исходно выше, чем у детей контрольной группы. Проведённое нами исследование продемонстрировало, что уровень VEGF-A на протяжении лечения П МГ непостоянен – он может как увеличиваться, так и уменьшаться. Таким образом, установлено, что П не оказывает явного подавляющего влияния на его уровень в крови. При анализе значений VEGF-R1 и VEGF-R2/KDR, показано, что в контрольной группе их уровень был ниже, чем у детей с МГ. Их уровень на протяжении лечения П у детей с МГ также был непостоянен. Таким образом, по нашим данным П не оказывал влияния на уровень VEGF-R1 и VEGF-R2/KDR в крови. При рассмотрении показателей VEGF-R3/FLT-4 установлено, что после назначения терапии П его уровень снижается по сравнению с исходным на 22% от исходных параметров ($p < 0,01$), а по завершению терапии П его количество вновь достигает исходных значений. Таким образом, наиболее вероятно, что П ингибирует конкретный рецептор – VEGF-R3/FLT-4.

Протокол ведения пациентов с младенческими гемангиомами при лечении пропранололом

В основу диссертационного исследования лёг разработанный протокол обследования и медикаментозного лечения П МГ у детей раннего возраста, который включал в себя проведение СМ ЭКГ и УЗИ МГ как до, так и каждые 3 месяца на фоне терапии П и после его завершения.

Данный протокол включал несколько этапов обследования, назначение терапии, контроль терапии и отмена терапии П.

Первый этап. Первый этап лечения осуществлялся в стационарных условиях. Он заключался в проведении обследования и назначении терапии П при отсутствии противопоказаний.

План обследования:

1. сбор клинико-anamnestических данных,
2. ОАК, общий анализ мочи (ОАМ);
3. биохимическое исследование крови с определением уровня АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, глюкозы, электролитов;
4. исследование тиреоидного профиля: тиреотропный гормон (ТТГ), Т3 св., Т4 св. (при наличии мультифокальных гемангиом печени или обширных МГ);
5. ЭКГ;
6. ЭХО-КГ;
7. СМ ЭКГ;

8. УЗИ МГ;
9. УЗИ печени – у детей с множеством кожных МГ;
10. УЗИ щитовидной железы – при выявлении дисфункции щитовидной железы;
11. проведение мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием – у детей с РНАСЕ-синдромами, обширными МГ;
12. проведение фиброларингоскопии – у детей с подскладковыми МГ гортани;
13. консультация хирурга (при изъязвленных МГ);
14. консультация офтальмолога (при периорбитальных МГ);
15. консультация эндокринолога (при выявлении дисфункции щитовидной железы).

Назначение терапии П. Терапия П назначалась только после проведения полного обследования при отсутствии противопоказаний. Назначение П происходило по схеме:

- 1-2 день: 1 мг/кг/сут в 3 приёма под контролем ЧСС, АД;
- 3-4 день: 1,5 мг/кг/сут в 3 приёма под контролем ЧСС, АД;
- 5-ый день: 2 мг/кг/сут в 3 приёма под контролем ЧСС, АД;
- 6-ой день: 2 мг/кг/сут в 3 приёма под контролем ЧСС, АД, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин, мочевины), ЭКГ, ЭХО-КГ;

При отсутствии нежелательных эффектов на фоне начала терапии П ребёнок выписывался домой с рекомендациями продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Нежелательными эффектами на фоне начала терапии считались: нарушения ритма сердца – АВ-блокада II-III степени, выраженная брадикардия, гипотензия, гипогликемия; индивидуальная непереносимость препарата; повышение АЛТ и АСТ. При выявлении нежелательных эффектов на фоне начала терапии П доза П уменьшалась до 1,5 мг/кг/сут с последующим контролем (ЧСС, АД, биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭХО-КГ).

Второй этап. Второй этап лечения осуществлялся в амбулаторных условиях. Ребёнок наблюдался педиатром и кардиологом по месту жительства, ежемесячно ему проводился контроль ЭКГ и фотодокументация. При интеркуррентных заболеваниях, сопровождающихся рвотой, профузной диареей, обструктивным бронхитом и/или бронхиолитом, препарат отменялся на время заболевания.

Третий этап. Третий этап заключался в стационарном обследовании детей с МГ на фоне терапии П каждые 3 месяца.

План обследования включал:

1. сбор клинико-anamnestических данных,
2. ОАК, ОАМ;
3. биохимическое исследование крови с определением уровня АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, глюкозы, электролитов;

4. ЭКГ, ЭХО-КГ, СМ-ЭКГ;
5. УЗИ МГ.

По результатам обследования происходила коррекция терапии П. Доза препарата пересчитывается на массу тела ребенка (2 мг/кг/сут). При выявлении нежелательных эффектов на фоне терапии П, описанных выше, а также при увеличении пауз ритма сердца по данным СМ ЭКГ доза П была уменьшена до 1,5 мг/кг/с с последующим контролем контролем (ЧСС, АД, биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭХО-КГ, СМ ЭКГ)

При достижении ультразвуковых параметров МГ, указанных в таблице 35, начиналась постепенная отмена П по схеме в амбулаторных условиях:

- снижение суточной дозы П на 3 мг в неделю;
- после достижения дозы препарата 9 мг/сут (3 мг х 3 р/д) через 1 неделю уменьшить суточную дозу препарата до 6 мг/сут (3 мг х 2 р/д), далее через 1 неделю госпитализация ребёнка для проведения полной отмены.

Четвертый этап. Четвёртый этап заключался в отмене терапии П. При госпитализации ребёнок вновь был обследован по схеме:

1. сбор клинико-anamnestических данных,
2. ОАК, ОАМ;
3. биохимическое исследование крови с определением уровня АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, глюкозы, электролитов;
4. ЭКГ, ЭХО-КГ, СМ-ЭКГ;
5. УЗИ МГ.

При поступлении П полностью отменялся. По результатам УЗИ МГ при выявлении ребуанд-синдрома назначался повторный курс терапии П.

ВЫВОДЫ

1. Разработан протокол обследования и лечения пропранололом детей с младенческими гемангиомами, который включает в себя проведение суточного мониторирования электрокардиографии по Холтеру и ультразвуковое исследование сосудистого образования до начала терапии, каждые 3 месяца на фоне терапии и после её завершения.

2. На фоне терапии пропранололом урежение частоты сердечных сокращений отмечалось у всех детей; паузы ритма сердца, превышающие возрастную норму выявлены в 4,6% случаев; атриовентрикулярная блокада диагностирована в 3,9% случаев.

3. Группу риска по развитию нежелательных эффектов составили недоношенные

дети и дети с отягощённым семейным анамнезом по развитию аффективно-респираторных пароксизмов ($RR = 1,75$; 95% ДИ = 0,41-7,5; $p < 0,05$), а также дети, начавшие терапию на втором году жизни ($RR = 1,24$; 95% ДИ = 0,92-1,66; $p < 0,05$).

4. Через 6 месяцев терапии пропранололом по данным ультразвукового исследования младенческих гемангиом отмечалось статистически значимое уменьшение толщины сосудистых образований в 1,7 раза ($p < 0,05$), скоростных показателей кровотока в 2,5 раза ($p < 0,05$).

5. Через 6 месяцев терапии пропранололом отмечается статистически значимое снижение VEGF-R3/FLT-4 на 22% от исходных параметров ($p < 0,01$).

6. Длительность терапии пропранололом зависит от толщины сосудистого образования ($r = 0,478$), количества сосудов в одном ультразвуковом срезе ($r = 0,426$) и линейной скорости кровотока в приносящем ($r = 0,488$), крупных ($r = 0,499$) и поверхностных интрапаренхиматозных сосудах ($r = 0,496$).

7. Установлены критерии отмены терапии пропранололом для каждой локализации младенческих гемангиом, что позволило сократить развитие ребаунд-синдрома до 7,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с младенческими гемангиомами, которым показана системная терапия пропранололом, должны быть обследованы согласно разработанному протоколу.

2. Для оценки безопасности терапии пропранололом рекомендовано проведение суточного мониторинга электрокардиографии по Холтеру как до назначения терапии, так и каждые 3 месяца на фоне терапии и после её завершения.

3. Детям с младенческими гемангиомами, получающим терапию пропранололом, при появлении пауз ритма сердца, превышающих возрастную норму, по данным суточного мониторинга электрокардиографии по Холтеру показано снижение дозы препарата.

4. Детям с младенческими гемангиомами, находящимся на терапии пропранололом, показано проведение ультразвукового исследования сосудистого образования, включающее оценку толщины образования, количества сосудов в одном ультразвуковом срезе, линейной скорости кровотока в приносящем и интрапаренхиматозных сосудах для оценки эффективности проводимой терапии пропранололом

5. При завершении терапии пропранололом детям с младенческими гемангиомами необходимо применять разработанные ультразвуковые критерии для избежания ребаунд-синдрома.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Константинова, Н.К. Множественные гемангиомы печени у новорожденного в сочетании с врожденным пороком сердца - успешное лечение и хороший прогноз / Н.П. Котлукова, Н.К. Константинова, М.И. Пыков, Г.Р. Шарьяфетдинова, И.М. Османов // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2018. - Т.97, № 4. - С. 187-191.
2. Константинова, Н.К. Современный подход и успешный опыт консервативного лечения пациентов с инфантильными гемангиомами с помощью неселективного бета-адреноблокатора пропранолола / Н.П. Котлукова, И.М. Османов, Н.К. Константинова, И.И. Трунина, Т.Р. Лаврова, А.Н. Гришкин, И.М. Мосин // **Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.** – 2019. – Т. 27, № 5. - С. 594-597.
3. Константинова, Н.К. Младенческие гемангиомы параорбитальной области: опыт консервативного лечения неселективным бета-адреноблокатором пропранололом / Н.П. Котлукова, И.М. Мосин, Н.К. Константинова, Т.Р. Лаврова, Е.Ю. Гавеля, Т.С. Бельшева // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2019. - № 98, № 4. - С. 57-62.
4. Константинова, Н.К. Случай успешного лечения редкой патологии – LUMBAR-синдрома / Н.К. Константинова, Н.П. Котлукова, И.И. Трунина, Т.Р. Лаврова // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2020. - Т. 99, № 4. - С. 279-282.
5. Константинова, Н.К. Современная стратегия и тактика ведения детей с младенческими гемангиомами / Н.П. Котлукова, Н.К. Константинова, И.И. Трунина, Н.Д. Тележникова, Т.Р. Лаврова, А.Н. Гришкин, Е.В. Карелина // **Практика педиатра.** – 2020. - № 4. - С. 4-12.
6. Константинова, Н.К. Современная системная фармакотерапия младенческих гемангиом / Н.П. Котлукова, Н.К. Константинова, И.И. Трунина, Н.Д. Тележникова, Е.В. Полетаева // **Практика педиатра.** – 2021. - № 1. - С. 52-56.
7. Константинова, Н.К. Междисциплинарный подход к лечению младенческих гемангиом / Н.П. Котлукова, Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, Н.К. Константинова, Н.Д. Тележникова, Т.Р. Лаврова // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2021. - Т. 100, № 3. - С. 174-182.
8. Константинова, Н.К. Терапия инфантильных гемангиом. Роль кардиолога. Пресс-релиз Симпозиума Пьер Фабр на XII Всероссийском семинаре памяти профессора Н.А. Белоконь для детских кардиологов / Н.П. Котлукова, Н.К. Константинова // **Практика педиатра.** - 2021.- № 4 – С. 41-42.
9. Константинова, Н.К. Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические

случаи / Т.С. Бельшева, Н.П. Котлукова, Т.Т. Валиев, Н.К. Константинова, Н.Д. Тележникова, Т.Р. Лаврова, Л.Р. Газалиева // **Вопросы современной педиатрии**. - 2021. - Т. 20, № 5. - С. 418-425.

10. Константинова, Н.К. Ребаунд-синдром при младенческих гемангиомах / Н.П. Котлукова, Н.К. Константинова, Н.Д. Тележникова, Т.Р. Лаврова, Т.С. Бельшева, Е.Ю. Гавеля, С.А. Житкова, В.Е. Меньшикова, Е.В. Карелина // **Практика педиатра**. – 2023. - № 3. – С. 4-13.

11. Konstantinova, N. The value of the Holter monitoring in the treatment of infantile hemangiomas with propranolol / N. Konstantinova, N. Kotlukova, A. Grishkin // 22nd international workshop of the international society for the study of vascular anomalies. Amsterdam, the Netherlands, 2018. - p. 123.

12. Konstantinova, N. Cardiac disorders in the treatment of infantile hemangiomas with propranolol / N. Konstantinova, N. Kotlukova, E. Karelina, A. Grishkin // *Cardiology in the Young: Volume 29 Supplement 1*. Cambridge University Press. 2019. – P. 118-119. doi:10.1017/S1047951119000489.

13. Константинова, Н.К. Современный подход и успешный опыт консервативного лечения инфантильных гемангиом с помощью неселективного бета-адреноблокатора пропранолола в отделении кардиологии / Н.П. Котлукова, И.М. Османов, Н.К. Константинова, И.И. Тунина, Т.Р. Лаврова, Е.В. Карелина, А.Н. Гришкин // Премия Москвы в области медицины. Сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2019 году / Под ред. А.И. Хрипуна – М. 2019. - С. 65-66.

14. Константинова, Н.К. Способ лечения инфантильных гемангиом / Н.П. Котлукова, Н.К. Константинова, Т.Р. Лаврова, П.В. Шумилов, И.И. Трунина, И.М. Османов // Патент на изобретение RU 2701213 C1 – 2019.

15. Константинова, Н.К. Атлас патологии сосудов головы и шеи / Под ред. В.В. Рогинского. / Агеева Л.В., Бабиченко И.И., Близнюков О.П., Большаков М.Н., Гавеля Е.Ю., Грачев Н.С., Григорьян А.С., Денис А.Г., Карелина Е.В., Козлов В.И., Константинова Н.К., Котлукова Н.П., Кузьменкова Л.О., Лаврова Т.Р., Ломака М.А., Мустафина Ф.Н., Мосин И.М., Надточий А.Г., Неробеев А.И., Овчинников И.А., Павелко Г.А., Пальтова С.Ю., Репина Э.А., Рогинский В.В., Рыжов Р.В., Соколов Ю.Ю., Солдатский Ю.Л., Смирнов Я.В., Солониченко В.Г., Стебелькова М.Л., Топольницкий О.З., Фролов С.В. – М. Либри плюс, 2021. - 448 с. - ISBN: 978-5-906282-46-0.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРП – аффективно-респираторный пароксизм
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛСК – линейная скорость кровотока
МГ – младенческая гемангиома
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
П – пропранолол
СМ ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиографии по Холтеру
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦИ – циркадный индекс
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография
pNN50 – процент соседних интервалов R-R, различающихся более, чем на 50 мсек
rMSSD – среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R
SDNN – стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R
VEGF-A – васкулоэндотелиальный фактора роста A
VEGF-R1 – рецептор 1 васкулоэндотелиального фактора роста
VEGF-R2/KDR – рецептор 2 фактора роста сосудистого эндотелия
VEGF-R3/FLT-4 – рецептор 3 фактора роста сосудистого эндотелия