



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ**  
**„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**

---

**КАТЕДРА „ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ“**

**Д-р Кристина Василева Семкова**

**ХЕМАНГИОМИ В КЪРМАЧЕСКА И ДЕТСКА ВЪЗРАСТ –**  
**ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧНО**  
**ПОВЕДЕНИЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

Научна специалност: Дерматология и венерология

Професионално направление: 7.1. Медицина

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

**Научни ръководители:**

**Доц. д-р Жана Стоянова Казанджиева, д.м.**

**Проф. д-р Соня Стоянова Марина, д.м.**

**Варна, 2021 г.**

Дисертационният труд е апробиран пред Разширен катедрен съвет на катедра „Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология“ в МУ – Варна (Протокол № 4/23.05.2021 г.) насочен за публична защита с решение на Академичния съвет на Университета и Заповед на Ректора № Р-109-224/19.05.2021 г.

Защитата ще се състои на 9 юли 2021 г пред Научно жури в състав:

Външни членове:

1. Член-кор., Проф. д-р Николай Константинов Цанков, д.м.н., Специалист по кожни и венерически болести, Клиника по кожни и венерически болести, „Аджибадем Сити Клиник“, МБАЛ „Токуда“ ЕАД – София,
2. Проф. д-р Евгения Христатиева Христатиева, д.м.н., Специалист по кожни и венерически болести, Катедра по „Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология“, Тракийски Университет – Стара Загора и Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ – Стара Загора
3. Проф. д-р Мирослава Иванова Кадурин, д.м.н., Специалист по кожни и венерически болести, ДКЦ „Аджибадем Сити Клиник“, МБАЛ „Младост“ – София,

Резервен външен член:

Проф. д-р Здравка Величкова Демерджијева, д.м.н., Специалист по кожни и венерически болести, Клиника по кожни и венерически болести, „Аджибадем Сити Клиник“, МБАЛ „Токуда“ ЕАД – София

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Маргарита Господинова, д.м.н., Специалист по инфекциозни болести и паразитология,
2. Доц. д-р Стоян Павлов, д.м.н., Специалист по кожни и венерически болести, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология, Медицински Университет - Варна

---

*Дисертационният труд съдържа 131 страници, онагледен е с 9 таблици, 27 фигури и 3 приложения. Библиографията (Vancouver style) е от 168 източника.*

**ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

<b>CI</b>	<i>интервал на конфиденциалност</i>
<b>ERK</b>	<i>екстрацелуларните сигнал-свързани кинази</i>
<b>FGF</b>	<i>фибробластен растежен фактор</i>
<b>FGFR4</b>	<i>рецептор 4 за фибробластен растежен фактор</i>
<b>GLUT-1</b>	<i>(glucose-transporter protein 1) – глюкозен транспортен протеин 1</i>
<b>HAS</b>	<i>(Hemangioma Activity Score) – индекс за активност на хемангиома</i>
<b>HASI</b>	<i>(Haemangioma Activity and Severity Index) - индекс за активност и тежест на хемангиома</i>
<b>HDCS</b>	<i>(Hemangioma Dynamic Complication Scale) - скала за оценка на усложненията при хемангиоми</i>
<b>HemEPCs</b>	<i>хемангиомни прогениторни ендотелни клетки</i>
<b>HemSCs</b>	<i>стволови клетки, произлизащи от хемангиома</i>
<b>HFB</b>	<i>(Hemangioma Family Burden) – въпросник “Влияние на хемангиома върху качеството на живот на семейството”</i>
<b>HSS</b>	<i>(Hemangioma Severity Scale) - скала за оценка на тежестта на хемангиома</i>
<b>ICC</b>	<i>(intraclass correlation coefficient) - вътрекласов коефициент на корелация</i>
<b>ICSI</b>	<i>интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди</i>
<b>IFN</b>	<i>интерферон</i>
<b>IGF2</b>	<i>инсулиноподобен растежен фактор-2</i>
<b>ISSVA</b>	<i>международна организация за проучване на съдови аномалии</i>
<b>MAPK</b>	<i>митоген-активирани протеинкинази</i>
<b>MMP2, MMP9</b>	<i>матриксните металопротеинази 2 и 9</i>
<b>Pref-1</b>	<i>преадипоцитен фактор-1</i>

<b>SD</b>	<i>стандартно отклонение</i>
<b>TLR 7</b>	<i>(toll-like receptor 7) - тол рецептор-7</i>
<b>VAS</b>	<i>визуални аналогови скали (visual analogue scale)</i>
<b>VEGF</b>	<i>съдов ендотелен растежен фактор</i>
<b>VEGFR2 и VEGFR3</b>	<i>рецептори за съдовия ендотелен растежен фактор</i>
<b>ДЧХ</b>	<i>детски чернодробни хемангиоми</i>

## **I. ВЪВЕДЕНИЕ**

Хемангиомите са най-често срещаните доброкачествени тумори при деца на възраст до 1 година, като засягат приблизително 4-5 до 10% от родените в нормална гестационна възраст и до 30% от недоносените кърмачета. Характеризират се с три добре отграничени фази на развитие с различни клинични характеристики: бърза пролиферативна фаза, фаза на стабилно състояние и бавна спонтанна регресия. Различните морфологични характеристики на лезията в различните стадии налагат специфичен подход на лечение спрямо фазата. Хемангиомите обикновено се появяват в първите дни или седмици след раждането и до 9-тата година претърпяват обратно развитие при около 90% от пациентите. Въпреки доброкачествения си характер и очакваното обратно развитие, при 40-50% от пациентите на мястото на хемангиома остават телангиектазии, промяна в цвета, фиброзно-мастна тъкан, атрофично набръчкване на кожата или цикатрикси, а при част от пациентите хемангиомите в активната фаза са свързани с функционални и/или животозастрашаващи усложнения.

Клиничната картина на хемангиомите зависи от разположението и дълбочината им. Хемангиомите в горната част на дермата са ярко червени, надигнати плаки или нодули, докато хемангиомите в дълбоката ретикуларна дерма и подкожната мастна тъкан са плътни образувания с неясни граници, синкав оттенък и непроменена надлежаша кожа. Повърхностните хемангиоми са локализирани или сегментни. Сегментните засягат една или повече анатомични области и носят по-висок риск от животозастрашаващи усложнения и асоциация със структурни аномалии. В някои случаи детските хемангиоми може да са част от клинични синдроми, което усложнява диагностичното уточняване и налага комплексен терапевтичен подход. Такива синдроми са хемангиоматозата и синдромите PHACES и PELVIS/SACRAL/LUMBAR.

Етиопатогенезата на хемангиомите е недостатъчно изяснена като се приема, че редица фактори могат да повлияват вътреутробното развитие и да стимулират развитието им. Съществуват различни хипотези за патогенезата на детските хемангиоми – плацентарен произход; генетичен дефект или соматична мутация на ендотелните клетки; влияние на външни фактори, които създават благоприятна среда за клетъчна пролиферация. През пролиферативната фаза се наблюдава повишена секреция на някои

ангиогенни маркери като основен фибробластен растежен фактор (bFGF), съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), инсулиноподобен растежен фактор-2(IGF2), както и на рецептори за тези фактори като VEGFR2, VEGFR3 и FGFR4. Ефективното лечение и спонтанната инволюция се свързват с понижаване на VEGF и bFGF, както в самия хемангиом, така и в кръвта на пациента. Факторите, които водят до тази нарушена регулация не са напълно изяснени. Различни проучвания посочват хипоксията по време на бременността и перинаталния период като основен фактор.

Лечението на хемангиомите в детска възраст претърпя значително развитие с включването на  $\beta$ -блокери като първа линия на терапия. Пропранололът и неговите аналози са предпочитан метод на лечение за хемангиоми, асоциирани с функционално нарушение, или с потенциални животозастрашаващи усложнения. При по-малките хемангиоми може да се препоръча локално лечение.

Революционното развитие на разбирането на патологичната каскада на детските хемангиоми и въвеждането на иновативна високо ефективна и безопасна терапия, както и липсата на данни за хемангиомите в българската популация, мотивираха разработването на серия от проучвания за етиологията и терапията на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст. Резултатите от нашите проучвания, обект на този дисертационен труд, спомагат за изясняване на ролята на рисковите фактори за развитие на хемангиоми, за установяване на ефекта от лечение с локални  $\beta$ -блокери и за определяне на ефекта, който детските хемангиоми оказват върху живота на семейството.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

### ЦЕЛ

Цел на настоящия дисертационен труд е да се установи ролята на пери- и пренаталните фактори за поява и развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст, да се проучи нов локален метод за лечението им и да се предложи работещ алгоритъм за диагностично и терапевтично поведение

### ЗАДАЧИ:

1. Да се проучат епидемиологичните фактори, които могат да доведат до развитие на хемангиоми в кърмаческа възраст, включително:

- Пренатални: асистирана репродукция, прием на лекарства по време на бременността, епизоди на хипоксия по време на бременността, позиция на плацентата, плацентарни аномалии, интервенции по време на бременността, хронични заболявания на майката, възраст на майката и бащата, тютюнопушене и други.

- Перинатални: хипоксия при раждането, метод на израждане, прием на медикаменти по време на раждането, необходимост от интервенции при израждането, тегло при раждането и гестационна възраст.

2. Да се оцени честотата на провокиращите етиологични фактори, като резултатите се сравнят с наличните литературни данни и се установят особеностите в българската популация.

3. Да се изготви формуляр за стандартизирано регистриране на деца с хемангиоми в кърмаческа и детска възраст, което да улесни създаването на база данни за Република България.

4. Да се създаде скала за оценка на тежестта на хемангиома, по която да се определя избора на лечение и да се проследят ефикасността на избрания метод на лечение и необходимостта от промяна на лечението.

5. Да се изготви диагностичен алгоритъм за поведение при различни типове хемангиоми спрямо размера, броя и анатомичната им локализация.

6. Да се проучи терапевтичният ефект и профила на безопасност на нов медикамент за локално лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст – тимолол малеат.

7. Да се оптимизира схемата за приложение на тимолол малеат по отношение на адекватно дозиране и продължителност на лечението.

8. Да се установят страничните ефекти на локално приложен тимолол малеат и да се съпоставят с очакваните странични ефекти съответни на фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарството.

9. Да се проучи ефикасността и безопасността на ново-формулиран препарат с тимолол малеат в концентрация 1% под формата на крем-емулсия при деца с хемангиоми, показани за локално лечение.

10. Да се изготвят критерии за индикации за приложение на локално лечение при хемангиоми в кърмаческа и детска възраст.

11. Да се изследва и оцени възприятието на родителите за ефекта на детските хемангиоми върху качеството на живот на семейството.

---



### **III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

#### **4.1. МАТЕРИАЛ**

- Изследваната група се състои от пациенти, диагностицирани в Клиниката по кожни и венерически болести /ККВБ/ към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София; Клиника „Евродерма“, София; университетски клиники и частни дерматологични практики в София и страната за периода 2010 – 2020г.

- В различните проучвания са включени общо 304 деца от двата пола, селектирани за 11 годишен период (2010-2020 г.), на възраст между 2 и 48 месеца. Разпределението по пол е ж:м = 2:1). Момчетата са 206 (67,8%), а момчетата са 98 (32,2%).

- Главен критерий за включване е наличието на хемангиом в кърмаческа или детска възраст, независимо от предхождащото лечение. Деца без предшестващо лечение са включени в групата за проучване на ефективността на тимолол 1% крем и тимолол малеат 0,5% разтвор и гел-образуващ разтвор.

- Основен критерий за изключване от проучването за активно лечение е хемангиом в крайна фаза на обратно развитие.

##### **4.1.1. Епидемиологични проучвания**

- Изследване на етиологичните фактори, пренатални и перинатални, свързани с развитието на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст в Република България при 256 деца.

- Оценка на установените етиологични фактори при кърмачета и деца с хемангиоми, в сравнение с популационна група без хемангиоми съответна по пол и възраст, като изследваната и контролната група включват по 256 деца.

- Характеристика на етиологичните фактори при пациенти с хемангиоми в Република България и съпоставянето им с етиологичните фактори в други държави по литературни данни.

#### **4.1.2. Клинико-морфологични проучвания**

- Обхващат 256 пациенти с различни подтипове и анатомични локализации на хемангиоми, като анализът се базира на клиничен преглед и наличен ретроспективен фотографски материал.
- Проучване на клинико-морфологичните характеристики на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст при 256 кърмачета и деца.

#### **4.1.3. Клинико-терапевтични проучвания**

- Изготвяне на скала за оценка на терапевтичната ефикасност.
- Изготвяне на скала за оценка на тежестта на хемангиома при първичен преглед и съответната подходяща интервенция.
- Изготвяне на диагностичен и терапевтичен алгоритъм за поведение при различни типове хемангиоми според размера им, броя и анатомичната им локализация
- Проучване на терапевтичния ефект и профила на безопасност на новосъздаден медикамент за локално лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст – тимолол малеат, при 186 кърмачета и деца с общо 207 хемангиома.
- Оптимизиране на схемата за приложение на тимолол малеат по отношение на адекватно дозиране и продължителност на лечението.
- Установяване на страничните ефекти на локален тимолол малеат.
- Проучване на терапевтичния ефект и профила на безопасност на новоформулиран препарат с тимолол малеат в концентрация 1% под формата на крем при деца с хемангиоми, показани за локално лечение.
- Изготвяне на критерии и показания за приложение на локално лечение при хемангиоми в кърмаческа и детска възраст.

- Изготвяне на критерии и показания за приложение на системно лечение при хемангиоми в кърмаческа и детска възраст.

## **4.2. КЛИНИЧНИ МЕТОДИ**

### **4.2.1. Метод за анализ на анамнестичните данни и клиничната картина**

Изработен е формуляр, който включва необходимата информация, като една част се попълва от лекаря, а друга от родителите. (*Приложение 1*). Родителите дават подробна информация за пренаталния период, раждането, времето на поява на хемангиома и клиничното поведение преди прегледа, съпътстващите заболявания или симптомите, които могат да имат отношение към планираното лечение.

### **4.2.2. Дерматологичен статус**

При единични хемангиоми се определят разположението и площта им, а при множествени и броя им. Отчита се характера на лезиите и фазата на еволюция спрямо тяхната локализация, дълбочина, форма, консистенция и цвят.

### **4.2.3. Документален метод**

- Представена от пациента медицинска документация.
- Фотодокументация.

### **4.2.4. Клинично проследяване**

Ефективността на проведеното лечение, както и развитието на хемангиома/хемангиомите при пациенти без лечение, се преценява съобразно резултатите, отчетени при клиничното наблюдение в началото, в хода и в края на терапията, или съответно в края на периода на проследяване. Проследяването е на равни интервали от време в хода на лечението. Методът на клинично проследяване е приложен при 256 деца.

#### **4.2.5. Метод за анализ и оценка на влиянието на заболяването върху качеството на живот – въпросник “Влияние на хемангиома върху качеството на живот на семейството /HFB/ - Hemangioma Family Burden“**

**Hemangioma Family Burden (HFB)** или въпросник „Влияние на хемангиома върху качеството на живот на семейството“ е специфичен дерматологичен въпросник, разработен и валидиран за оценка на влиянието на хемангиомите в детска възраст върху родителите, детето и начина на живот на семейството (132) (133) Предназначен е за попълване от един от родителите и дава информация за цялостното повлияване на качеството на живот в семейства, в които има деца с хемангиоми. Въпросникът съдържа въпроси, които обхващат шест различни направления, характеризиращи психо-социални функции от ежедневиия живот: семеен живот (четири въпроса), връзки и работа (три въпроса), емоции и чувства (три въпроса), психология (три въпроса), лечение (два въпроса) и общо повлияване (пет въпроса за психологичен ефект, сексуалност, финансово влияние). Отговорите на въпроси от 1 до 15 са: *определено да* (3 точки), *може би* (2 точки), *определено не* (0 точки) и *не знам* (1 точка). Отговорите на последните пет въпроса, отразяващи влиянието върху физическото и психическото състояние на родителите, са: *негативно влияние* (1 точка), *не* (0 точки), *положително влияние* (-1 точки) и *не знам* (0 точки). Глобалният скор е от 0 до 50, като по-високия резултат е свързан с по-голяма тежест върху ежедневиия живот на семейството,

Методът е приложен при 186 деца.

#### **4.2.6. Метод за оценка на тежестта и ефекта от проведеното лечение**

- Скала за оценка на активността и тежестта на хемангиома и ефекта от лечението, разработена като част от проучването: Haemangioma Activity and Severity Index (HASI). Методът е приложен при 186 деца (*Приложение 2*).

- Информирано съгласие за започване на лечение с локални  $\beta$ -блокери. Методът е приложен при 186 деца (*Приложение 3*).

### 4.3. Статистически методи

Събраната информация е въведена и обработена със статистическия пакет GraphPad Prism. Използвани са параметрични и непараметрични методи, описание на качествени променливи величини и на количествени променливи величини.

#### А. Описателни методи и методи за оценка

Използвани са следните методи за описателната статистика:

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, медиана, стандартно отклонение, минимум, максимум.
2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти) и техни 95% доверителни интервали, кумулативни относителни честоти (в проценти)
3. Графични изображения: стълбови диаграми.

#### Б. Методи за статистически изводи и проверка на хипотези

Във всички проучвания формулираната нулева хипотеза е липса на влияние или връзка, докато алтернативната хипотеза постулира наличие на влияние или връзка. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано  $P < 0,01$ . Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови величини (проценти, коефициенти, средни величини, стандартно отклонение и др.). Оценката на статистическата достоверност в проучваните групи се осъществява посредством стойността на «Р» за намереното значение на хи-квадрат или точния критерий на Fisher, като за значими се приемат разликите при ниво на значимост  $P < 0.01$ .

##### 1. Непараметрични методи

1.1 *Кростабулационен анализ* – взаимно честотно разпределение на две качествени променливи.

1.2. *Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney)* – сравняване на две групи по отношение на характеристиките на количествена променлива, която няма нормално разпределение.

2. *T*-критерий на Student (*t*-test): метод за оценка на разликите в средните между две независими групи на проучване. Тестът може да се прилага при извадки с различен размер, стига променливите да са нормално разпределени във всяка група. Нивото на значимост (*P*), което се достига при прилагането му, предполага вероятността за грешка при приемане на хипотезата за наличие на разлика.

### **В. Други методи**

1. Изчисляване на отношения на шансовете и 95% им доверителни интервали, като оценки на относителните рискове.

#### **4.4. Терапевтични методи**

- Терапия с локален тимолол малеат (препарат регистриран за очно приложение), под формата на капки с концентрация 0,5% или гел-образуващ разтвор с концентрация 0,5% или 0,1%. Препаратите са прилагани 2-3 пъти дневно за концентрация 0,5% и 5 пъти дневно за 0,1%. Родителите са инструктирани да прилагат капките върху хемангиома и да ги разнасят с пръст, но да не използват памучен тампон. Методът е приложен при 186 деца с хемангиоми.

- Терапия с локален тимолол малеат 1% крем, препарат създаден специално за лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст. Препаратът се прилага на тънък слой, два до четири пъти дневно, с първоначално постепенно повишаване на броя приложения. Методът е приложен при 8 деца.

#### **4.5. Етични аспекти**

Осъществяването на проучванията е съобразно националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазване на анонимността на участниците и неразкриване на личната информация за тях. Изготвянето на протоколите на проучванията е в съответствие с принципите залегнали в декларацията от Хелзинки, изискванията за добра клинична и лабораторна практика, както и съобразно действащото законодателство в Република България.

#### IV. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

##### 5.1. Епидемиологично проучване за оценка на пренатални и постнатални фактори, асоциирани с повишен риск от развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст в българската популация.

Целта на епидемиологичното проучване е да се изследват етиологичните фактори, пренатални и перинатални, свързани с развитието на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст в Р. България при 256 деца с хемангиоми и контролна група от 256 деца без хемангиоми.

##### Задачи на проучването:

1. Да се проучат епидемиологичните фактори, които могат да доведат до развитие на хемангиоми в кърмаческа възраст, включително:

- *Пренатални фактори:* метод на репродукция (асистирана репродукция или зачатие по естествен път) прием на лекарства по време на бременността, епизоди на хипоксия по време на бременността, позиция на плацентата, плацентарни аномалии, интервенции по време на бременността, хронични заболявания на майката, възраст на майката и бащата, тютюнопушене и други.

- *Перинатални фактори:* хипоксия при раждането, метод на израждане, прием на медикаменти по време на раждането, необходимост от интервенции при израждането, телесно тегло и гестационна възраст при раждането.

2. Да се оцени честотата на провокиращите етиологични фактори при кърмачета и деца с хемангиоми, в сравнение с популационна група без хемангиоми съответна по пол и възраст.

3. Да се съпоставят данните на българската популация за честотата на установените етиологични фактори с литературни данни за честотата в световен мащаб и да се установят особеностите за българската популация

За събиране на информация е използван въпросник формулиран за първично регистриране на деца с хемангиоми, прегледани в Клиниката по кожни и венерически

болести на УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Клиника Евродерма и други дерматологични клиники на територията на Р. България (Приложение 1). Въпросникът включва име на детето, дата на раждане, анамнестични данни за бременността, раждането и перинаталния период и за развитието на хемангиома, както и предшестващо лечение и изследвания, и се попълва от един от родителите.

Участие в проучването е предложено на родители на 298 деца с първичен преглед за хемангиом в кърмаческа възраст. За участие в проучването са включени 256 деца след предварително информирано съгласие от родителите. Събраната информация е консолидирана в таблица Excel с кодиране на участниците с цел анонимизиране за статистически анализ.

Контролната група се състои от деца без хемангиоми, регистрирани по повод преглед на друг дерматологичен проблем. След предварително информирано съгласие родителите попълват специално формулиран въпросник, съдържащ същите въпроси за протичането на бременността и раждането, както въпросника за деца с хемангиоми. Формулярът е анонимен и не съдържа лична информация за детето и/или родителите, тъй като е създаден за целите на проучването и не се използва за клинично регистриране и проследяване на дерматологичното заболяване.



**Фигура 6. Разпределение на пациентите по пол**



От 256 деца с хемангиоми, 81 са от мъжки пол (31,6%) и 175 са от женски пол (68,4%) ( $P < 0,001$ , z-test) (Фигура 6). Контролната група е набрана в съответствие със същото полово разпределение. Всички деца са на възраст между 2 и 18 месеца.

#### **Сравнителен анализ на пренатални фактори, асоциирани с развитие на хемангиоми в кърмаческа възраст**

Двадесет и едно деца (8,2%) от изследваната група са заченати по метода *in vitro* (включително интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди/ICSI), в сравнение с 14 (5,5%) от контролната група ( $P = 0,22$ ). Многоплодна бременност (включително три-ембрионална) е съобщена за 29 (11,3%) деца с хемангиоми и 19 (7,4%) деца без хемангиоми ( $P = 0,13$ ). Проблеми по време на бременността, включително еклампсия и пре-еклампсия, преждевременни контракции, кървене, *placenta previa* и болничен престой за задържане, са регистрирани при 90 (35,2%) от децата с хемангиоми и при 16 (6,2%) от децата без хемангиоми ( $P < 0,001$ ). При 21 от проблемните бременности (от общ брой 90) са регистрирани плацентарни аномалии и *placenta previa* ( $P < 0,001$ ). Пренатални процедури (амниоцентеза и хорионбиопсия) са съобщени за 9 (3,5%) деца с хемангиоми и 4 (1,56%) без хемангиоми ( $P = 0,16$ ). Приемът на токолитици (магнезий и комбинирани препарати), независимо от триместър и продължителност, е съпоставим между двете групи (142 при деца с хемангиоми и 153 при деца без хемангиоми) ( $P = 0,33$ ). Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза с лечение по време на бременността имат 15 майки на деца с хемангиоми и 30 на деца без хемангиоми ( $P = 0,02$ ). Тютюнопушене по време на бременността е съобщено при 31 (12,1%) майки на деца с хемангиоми и при 18 (7%) майки на деца без хемангиоми ( $P = 0,05$ ) (Таблица 2, фигура 7).

Пренатален фактор	Деца с хемангиоми (N=256)	Контролна група (N=256)	P стойност (z-test)
<b>Многоплодна бременност</b>	29 (11.3%)	19 (7.4%)	0,13
<b>Проблеми с бременността</b>	90 (35.2%)	16 (6.2%)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Плацентарни аномалии</b>	21 (8.2%)	4 (1.6%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Амниоцентеза и хорионбиопсия</b>	9 (3.5%)	4 (1.56%)	0,16
<b>Асистирана репродукция</b>	21 (8.2%)	14 (5.5%)	0,22
<b>Прием на токолитици</b>	142 (55.5%)	153 (59.8%)	0,33
<b>Тютюнопушене</b>	31 (12.1%)	18 (7%)	0,05
<b>Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза</b>	15 (5,9%)	30 (11,7%)	0,02

**Таблица 2. Пренатални рискови фактори за развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст**



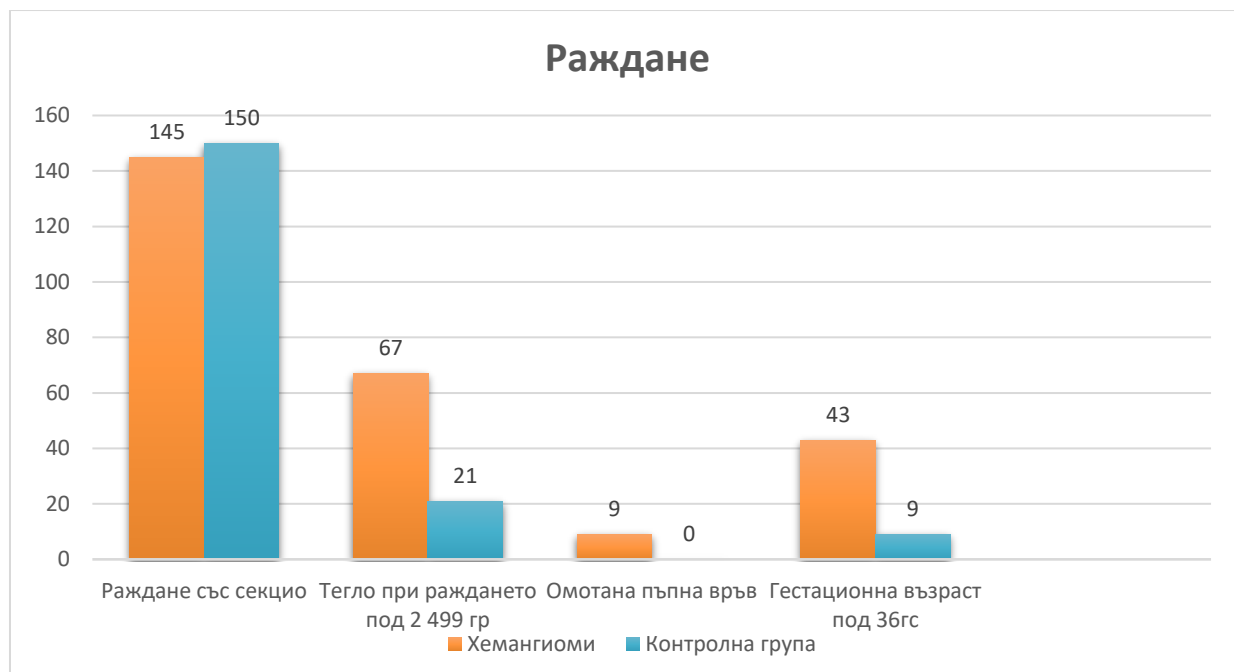
**Фигура 7. Пренатални рискови фактори за развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст с разпределение при изследваната и контролната група**

**Сравнителен анализ на перинатални фактори, асоциирани с развитие на хемангиоми в кърмаческа възраст (Фигура 8).**

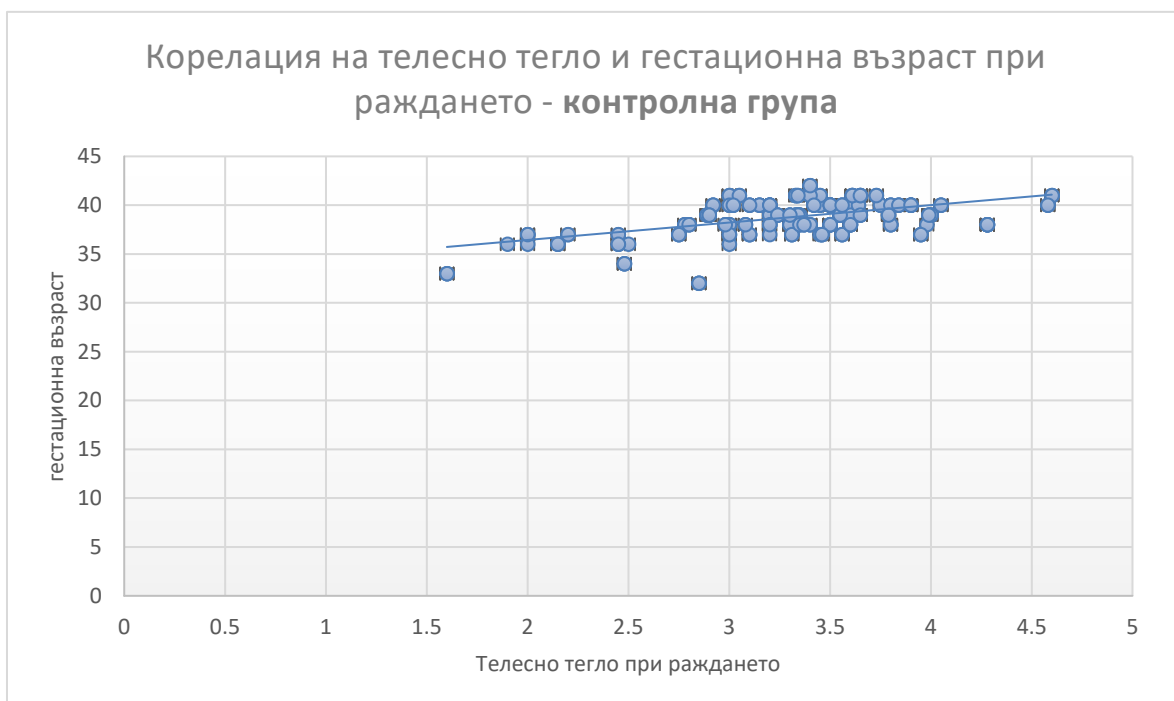
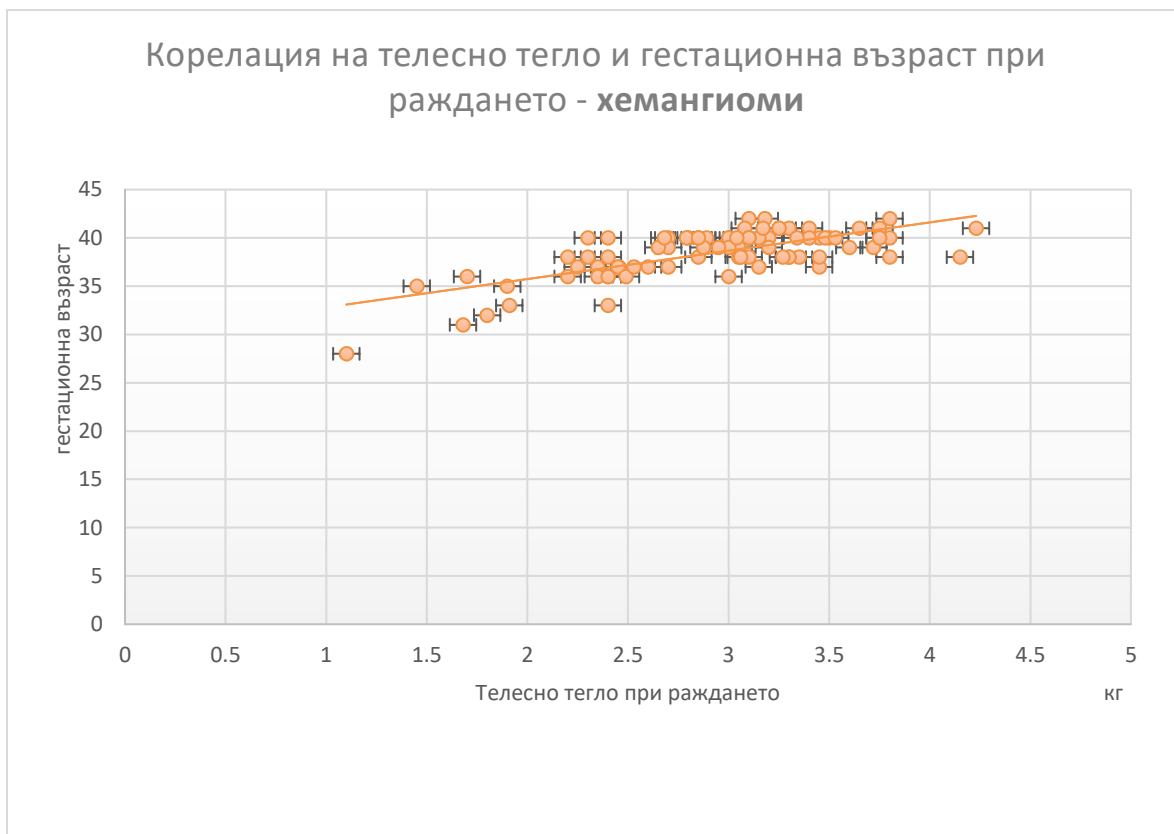
Броят на децата с хемангиоми, изродени с Цезарово сечение е 145 (56.6%), спрямо 150 (58.6%) за контролната група от деца без хемангиоми. Девет деца с хемагиоми са родени с пъпна връв, омотана около врата и вторична хипоксия.

Анализът на телесното тегло при раждането показва значителна разлика между изследваната група на деца с хемангиоми и контролната група. В групата с хемангиоми има 67 деца с ниско телесно тегло (под 2499 гр.)/първа и втора степен на недоносеност по критериите на СЗО (1100 – 2490 гр), в сравнение с 21 в групата без хемангиоми (1600 – 2480 гр) (Таблица 3).

Децата от групата с хемангиоми са родени между 28гс и 42гс, а децата от контролната група са родени между 32гс и 42гс. Преди 36гс са родени 43 (16,8%) деца с хемангиоми и 9 (3,5%) без хемангиоми ( $P < 0,001$ , z-test), а преди 38гс са родени 151 (59%) деца с хемангиоми и 49 (19,1%) деца без хемангиоми ( $P < 0,001$ , z-test) (Таблица 4).



**Фигура 8. Перинатални рискови фактори за развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст с разпределение при изследваната и контролната група**



**Фигура 9. Регресионен анализ на връзката между телесно тегло и гестационна възраст при раждането**

Регресионният анализ показва силно изразена корелация между телесното тегло и възрастта при раждането, което прави много трудно разделянето на двата фактора като независими (Фигура 9).

Телесно тегло при раждането			
	Хемангиоми	Контролна група	р-стойност (z-test)
<b>Над 3500 гр</b>	111	109	0,86
<b>3000–3499гр</b>	33	99	<b>&lt;0,001</b>
<b>2500-2999гр</b>	45	27	0,02
<b>Под 2499гр</b>	67 (26,2%)	21 (8,2%)	<b>&lt;0,001</b>

**Таблица 3. Разпределение на децата в изследваната и в контролната група по отношение на телесно тегло при раждането**

Гестационна възраст при раждането			
	Хемангиоми	Контролна група	р-стойност (z-test)
<b>40-38</b>	117	207	<b>&lt;0,001</b>
<b>37.6-36</b>	96	40	<b>&lt;0,001</b>
<b>35.6-34</b>	28	3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Преди 34</b>	15	6	0,04
<b>Преди 37 (прежде- временно раждане по критерии на СЗО)</b>	52	19	<b>&lt;0,001</b>

**Таблица 4. Разпределение на децата в изследваната и в контролната група по отношение на гестационна възраст при раждането.**

## **5.2. Разработване на скала за оценка на активността и тежестта на хемангиомите, която да е подходяща за първоначална оценка и да проследяване на лечението**

Целта на това проучване е да се разработи и валидира скала за оценка на детските хемангиоми.

Създаването на скала за оценка на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст е предизвикателство поради хетерогенната морфология, клинична еволюция и отговор към лечението. Повечето автори използват субективни визуални аналогови скали (visual analogue scale -VAS) или измерват промените на повърхността, обема или плътността на хемангиома (134) (135). S. R. Janmohamed и съавт. предлагат улеснена система за оценка, the Hemangioma Activity Score (HAS), която оценява пролиферативната активност и резултата от лечението при хемангиомите в кърмаческа и детска възраст (136). HAS включва характеристики като дълбочина на лезията, промяна в цвета и размера на улцерацията. Други методи за оценка са въведени от членове на групата за проучване на хемангиоми, които предлагат скала за оценка на тежестта (Hemangioma Severity Scale [HSS]) и скала за оценка на усложненията (Hemangioma Dynamic Complication Scale [HDCS]) (137).

Наличните скали за оценка, обаче, не включват всички обективни характеристики на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст и това може да компрометира както адекватната преценка на състоянието, така и оценката на ефекта от приложеното лечение. Поради това, ние разработихме и валидирахме нов индекс за оценка на активността и на тежестта на детските хемангиоми - Hemangioma Activity and Severity Index (HASI).

### **Задачи**

- Да се определят параметри, които характеризират детските хемангиоми по тежест.
- Да се определят параметри, с които може да се охарактеризира активността на хемангиома. Параметрите трябва да отразяват ефективността на лечението.

- Да се валидира скалата за оценка, като се определи валидност, надеждност и клинична приложимост.
- Да се анализират резултатите и да се идентифицира граничен резултат, при който е препоръчително системно лечение.

### **Методи и резултати**

HASI е разработен от дерматолози, активно ангажирани в проследяването и лечението на деца със съдови тумори и малформации. Индексът включва две части: една за активност: HASI (активност) и една за тежест: HASI (тежест). Скалата за активност включва всички физикални характеристики на хемангиомите, които еволюират спонтанно или се променят в хода на лечението. Това позволява точна оценка на процеса на регресия и регистриране на минимални промени с необходимата прецизност. Скалата за тежест включва характеристиките, по които може да се прецени риска от усложнения и необходимостта от системен подход (*Таблица 1*). За улеснение на дерматолозите с ограничен опит в приложението на индекса или ограничен опит със съдови лезии при деца, към HASI има допълнителна таблица за интерпретация на цвета и степента на регресия (*Фигура 10*).

Отделянето на активността и тежестта в различни скали се налага, тъй като тези параметри не се припокриват. Лезиите в активна фаза може да са леки или животозастрашаващи по тежест. Подобно на това, лезии, които нарушават функцията и имат тежки усложнения, могат да са в процес на инволюция. Разделянето на двата параметъра е в основата на по-точна оценка на необходимостта от проследяване и определяне на най-адекватното лечение.

### **Валидиране**

Процедурата по валидиране на всеки нов индекс за оценка на медицинското състояние е добре установена и включва оценка на валидност и надеждност (138) (139). Валидирането е изключително важно, за да се покаже дали индексът е подходящ за използване в клиничната практика и дали резултатите са възпроизводими от различни изследователи и за различни пациенти.

<b>HASI</b>	
<b>Ярко червено</b>	
<b>Матово червено</b>	
<b>Телангиектазии</b>	
<b>Регресия &lt; 25%</b>	
<b>Регресия &gt; 75%</b>	

**Фигура 10.** Интерпретация на цвета и степента на регресия.

#### **Валидност**

Валидността на HASI е потвърдена в серия от експертни, мултицентрови консултации с дерматолози и педиатри. Въз основа на експертните препоръки са направени някои подобрения на първоначално предложения индекс. Чувствителността



към промяна е определена с проследяване на пациентите във времето и оценка през регулярни интервали от време. Клинично значими минимални промени са регистрирани като промяна в HASI.

### **Надежност**

Петдесет и девет пациенти с повърхностен или смесен хемангиом (40 повърхностни и 19 смесени) в пролиферативна фаза са включени в пилотното проучване за валидиране на HASI. Пациентите са проследени за 6 месеца с оценка на състоянието на лезиите при началното посещение и след това на всеки месец от двама дерматолози по отделно.

*Intra-rater reliability (надежност за всеки оценител поотделно).* Оценка при пациентите е правена при всяко посещение и три дни по-късно. Разликата между първата и втората оценка е незначителна със средна стойност от 0,3 до 0,4 за всеки оценител.

*Inter-rater reliability (надежност за отделните оценители).* Съответствието между различните оценители е високо. Вътрекласовият коефициент на корелация (*intraclass correlation coefficient*) (ICC) е 0.82 (95% интервал на достоверност (CI) = 0.75-0.88) за индекса за активност и 0.94 (95% CI = 0.91-0.96) за индекса за тежест.

### **Клинична приложимост**

Средното време, необходимо за попълване на HASI, е 2,5 минути след акуратно снемане на анамнеза и физикален преглед. HASI (активност) не включва ултразвуково изследване и изчисляване на обема, което го прави бърз и лесен за приложение при натоварена клинична практика. В случай на подозирано системно засягане, HASI (тежест) се попълва след допълнителни консултации със съответния специалист и образни изследвания (ултразвук, КАТ, ЯМР и т.н.).

**ИНДЕКС ЗА АКТИВНОСТ И ТЕЖЕСТ НА ХЕМАНГИОМА**  
**[HEMANGIOMA ACTIVITY AND SEVERITY INDEX (HASI) ]**

Име:..... Дата на раждане:.....

Дата						
<b>АКТИВНОСТ</b>						
Цвят	Ярко червен (8)					
	Ярко червен+матово червен (7)					
	Матово червен (6)					
	Единични телангиектазии +/- хиперпигментация (1) *не се дава оценка за регресия					
	Нормална кожа (0) * не се дава оценка за регресия					
Сиво-сини области на регресия	1-25% (-1)					
	26-50% (-2)					
	51-75% (-3)					
	≥ 76% (-4)					
Изравняване	Не (1) **при начална оценка					
	Да (0)					
Консистенция	Мека (0)					
	Напрегната (1)					
Размер на улцерацията	≤ 10 mm <sup>2</sup> (0.5)					
	11-30 mm <sup>2</sup> (1)					
	≥ 31 mm <sup>2</sup> (1.5)					
Дълбочина на улцерацията	Повърхностна (ерозия) (1)					
	Дълбока (2)					
Дълбока компонента	Мека (1)					
	Напрегната (2)					
	< 50% (2) ** при начална оценка					

Намаляване на обема на дълбоката компонента	> 50% (1)					
	100% (0)					
<b>ОБЩ РЕЗУЛТАТ ЗА АКТИВНОСТ (0-17.5)</b>						
<b>ТЕЖЕСТ</b>						
Брой хемангиоми	1 (0)					
	2-4 (1)					
	≥ 5 (2)					
Размер	≤ 20 mm <sup>2</sup> (0)					
	≥ 21 mm <sup>2</sup> (1)					
Тип (морфологичен подтип)	Локализиран (0)					
	Сегментен (2)					
Тип (дълбочина на засягане)	Повърхностен (0)					
	Смесен/Дълбок (1)					
Локализация	Кожа (0)					
	Лигавици, гънки, централна част на лицето (1)					
Засягане на други органи	Не (0)					
	Един орган (1)					
	Повече от един органи (2)					
Функционално нарушения (зрение, дишане, хранене)	Не (0)					
	Да (4)					
<b>ОБЩ РЕЗУЛТАТ ТЕЖЕСТ (0-13)</b>						

Резултат за тежест	
0	Не се налага системно лечение; да се проследява като неусложнен хемангиом
1-3	Не се налага системно лечение; препоръчва се активно проследяване
≥ 4	Препоръчва се системно лечение* <sup>+</sup>

\*Започването на системно лечение при тези случаи трябва да е по преценка на лекуващия лекар; <sup>+</sup>Наличието единствено на функционално нарушение е достатъчен критерий за започване на системно лечение.

**Таблица 5. Интерпретация на резултатите за тежест по отношение на терапевтичния подход**

**5.3. Проспективно проучване на терапевтичния ефект и профила на безопасност на нов медикамент за локално лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст – локално приложен тимолол малеат.**

Целта на това проучване е да се установи ефективността и профила на безопасност на тимолол малеат -  $\beta$ -блокери за локално приложение.

**Задачи:**

- Да се проучи терапевтичния ефект на локално приложен тимолол малеат за лечение на повърхностни и смесени хемангиоми в пролиферативна фаза и фаза на ранна инволюция.
- Да се оптимизира схемата за приложение на тимолол малеат по отношение на адекватно дозиране и продължителност на лечението.
- Да се установят локалните и системни странични ефекти на локално приложен тимолол малеат и неговата безопасност за приложение.
- Да се идентифицират показания за лечение с локално приложен тимолол малеат и мястото му в схемата на лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст.

Критерии за включване в проучването е наличието на повърхностен или смесен хемангиом в активна фаза, без показания за системно лечение или след предшестващо системно лечение. От проучването са изключени хемангиоми в напреднала фаза на обратно развитие и хемангиоми с показания за активно системно лечение (при функционални нарушения, деформации и животозастрашаващи усложнения, *Таблица 1*). По изключение са включени три хемангиома, показани за системно лечение по клинична оценка и по HASI, поради отказ на родителите за инициране на системна терапия.

В проучването взеха участие 186 деца с общо 208 хемангиома след предварително информирано съгласие от родителите. От тях 134 (72%) са момичета и 52 (28%) са момчета на възраст от 2 до 16 месеца. От 208 хемангиома, 151 (72.6%) са в областта на тялото и крайниците, а 57 (27.4%) в областта на главата и врата (предимно засягащи лицето). По клинични характеристики, 181 (87%) хемангиома са повърхностни и 27 (13%) са смесени с повърхностна и дълбока компонента. Сто четиредесет и шест (70.2%) хемангиома са в пролиферативна фаза, 48 (23.1%) са в ранна фаза на involуция. Четиринадесет хемангиома са във фаза на обратно развитие след системно лечение с пропранолол (6.7%).

За всеки пациент е попълван фиш, както е описано по точка 5.1.

От участниците в проучването, 172 деца са без предшестващо лечение и 14 деца са били на предшестващо лечение с пропранолол. В групата на деца с предшестващо лечение тимолол малеат е приложен като продължение на системното лечение за допълнително лечение на остатъчна повърхностна компонента и за профилактиране на рецидив след спиране на системното лечение.

Разпределението на пациентите е представено в *Таблица 6. Епидемиологични характеристики на проучваната група.*

Контролната група включва 22 деца, 16 момичета и 6 момчета, при които родителите са отказали локално или системно лечение. Децата от контролната група са в съответна възраст с изследваната група и с хемангиомите в пролиферативна фаза. Контролна група, съответстваща по брой на изследваната група, не е съставена като част от проучването поради изразен интерес на родителите към започване на лечение. Децата от контролната група са проследявани 6 месеца с начален преглед за регистриране и фотодокументиране с попълване на HASI (активност и тежест), и вторични прегледи на 12-та и 24-та седмица с попълване на HASI (активност).

Участниците в проучването са проследявани на всеки 4 седмици за период от 6 месеца (общо 7 прегледа, от които един първичен и 6 вторични). По време на прегледа за инициране на проучването са попълвани:

1. Фиш за регистрация на пациент с хемангиом в кърмаческа възраст;
2. HASI (активност и тежест на хемангиома).

При всеки последващ преглед е попълван HASI (активност на хемангиома).

<b>Епидемиологични характеристики</b>	<b>Брой включени в проучването (процент)</b>	<b>Брой завършили проучването (процент)</b>
<b><u>Пол</u></b>		
Момичета (женски)	134 (72%)	127 (73%)
Момчета (мъжки)	52 (28%)	47 (27%)
<b><u>Предшестващо лечение с пропранолол</u></b>		
Не	172 (93%)	164 (89.4%)
Да	14 (7%)	10 (10.6%)
<b><u>Разположение на хемангиома</u></b>		
Глава/врат	57 (27.4%)	51 (27%)
Тяло/крайници	151 (72.6%)	139 (73%)
<b><u>Тип на хемангиома</u></b>		
Повърхностен	181 (87%)	169 (89%)
Смесен	27 (13%)	21 (11%)
Дълбок	0 (0%)	0 (0%)
<b><u>Фаза на развитие</u></b>		
Фаза на пролиферация	146 (70.2%)	135 (71%)
Фаза на ранно обратно развитие	48 (23.1%)	41 (21.6%)
Фаза на обратно развитие след пропранолол	14 (6.7%)	14 (7.4%)

**Таблица 6. Епидемиологични характеристики на проучваната група**

Преди инициране на терапията е снета детайлна фамилна и лична анамнеза за респираторни и сърдечно-съдови заболявания. При съгласие на родителите, са правени клинични снимки на лезиите преди започване на лечението и при всеки последващ преглед за оценка на ефекта от лечението. В началото на проучването, преди започване на лечението, са измервани сърдечната честота и кръвното налягане и е извършвана аускултация за изключване на сърдечен дефект (при 56 деца), но протоколът е променен поради натрупване на литературни данни и промяна на международните препоръки за инициране на лечение с  $\beta$ -блокери при деца с хемангиоми в кърмаческа и детска възраст. В съответствие с новите препоръки, физикални изследвания на сърдечно-съдовата система са изключени от протокола при деца без налична анамнеза за сърдечно-съдов дефект или ниско телесно тегло при раждането. При никое от децата, преминали физикален преглед, не са установени отклонения в изследваните параметри.

Протоколът на проучването включва лечение с тимолол малеат гел 0,1% пет пъти дневно или тимолол малеат капки 0,5% два пъти дневно. Родителите са инструктирани да прилагат по една капка от препаратa на квадратен сантиметър или до две капки на приложение и да го размазват с пръст при необходимост, но да не използват памучен тампон, за да не се абсорбира част от лекарството. Възможните локални (едем, еритем, иритиране и екземна реакция на мястото на приложение) и системни (хипогликемия, понижаване на сърдечната честота и на кръвното налягане, респираторен спазъм) странични ефекти са обсъдени с родителите и са дадени инструкции за наблюдение на децата по време на лечението.

## **Резултати**

### ***Ефикасност***

Резултатите от лечението при 6 последователни прегледа през 4 седмици са регистрирани при 174 деца със 190 хемангиома. Дванадесет деца с общо 18 хемангиома не са завършили проучването и за тях няма данни за активност и тежест на хемангиома в края на 6-месечния период на проучването. От проучваната група няма отпаднали деца поради развитие на странични ефекти.

За оценка на клиничната ефикасност е използван разработен и валидиран от нас индекс, който оценява активността и тежестта на хемангиомите: HASI (*описан в глава 5.2.*).

Значително намаление на HASI се регистрира на всеки преглед през 4 седмици в проучваната група с активно лечение с тимолол малеат. От средна стойност на HASI 13,43111 преди започване на лечението, в края на 6-месечния период на проучването HASI показва намаление със средна стойност 10,653332 до средна стойност 2,777778 (намаление със 79,3%). В контролната група, при сходен начален HASI, редуцирането е до средна стойност 7,818182 за 24 седмици на проследяване (намаление с 41,3%). Резултатите показват, че най-значително повлияване на хемангиома се отбелязва през първите 4 седмици от лечението, като някои родители съобщават за подобрене в рамките на няколко дни от лечението, с 3,39778 (25,3%) пункта от 13,43111 на 10,03333, което съответства на съобщения в литературата. (*Таблица 7, фигури 11-13*).

В групата на деца с хемангиоми, след 6-месечен период на лечение/проследяване, при 48 (25.3%) хемангиома има пълно обратно развитие, в сравнение с 2 (9%) в контролната група.

Представителни случаи от групата на хемангиомите са илюстрирани с *фигури 14-22*. Представителни случаи от контролната група са илюстрирани с *фигури 23 до 25*.

Слабо изразен терапевтичен отговор при хемангиоми без предшестващо лечение се наблюдава при 4 деца (4 хемангиома), от които два хемангиома са в областта на устните, засягащи лигавица и полулигавица. Този тип хемангиоми са показани за инициране на системно лечение поради риск от анатомична деформация, дълбочина на хемангиома в меките тъкани и потенциал за повишена абсорбция на локалния препарат при приложение върху лигавицата. При тези две деца е предложена системна терапия, която е отказана от родителите.

---



	Група на лечение с тимолол		Контролна група		P стойност ( <i>unpaired Student t-test</i> )
	HASI Средна стойност (медиана)	Намаление на HASI от започване на лечението	HASI Средна стойност (медиана)	Намаление на HASI от началото на проследява нето	
<b>Първичен преглед</b>	13,43111 (14) SD=2.3		13,31818 (13,75) SD=2		
<b>4-та седмица</b>	10,03333 (10)	3,39778			
<b>8-ма седмица</b>	8,955556 (9)	4,475554			
<b>12-та седмица</b>	7,666667 (8) SD=2.7	5,764443	11,09091 (12) SD=2.9	2,22727	P<0,0001 (CI 4,6-2,18) (стандартна грешка=0.613)
<b>16-та седмица</b>	6,311111 (7)	7,119999			
<b>20-та седмица</b>	4,511111 (4.5)	8,919999			
<b>24-та седмица</b>	2,777778 (2) SD=2.3	10,653332	7,818182 (8) SD=3.2	5,499998	P<0,0001 (CI 6,17-4) (стандартна грешка=0.542)

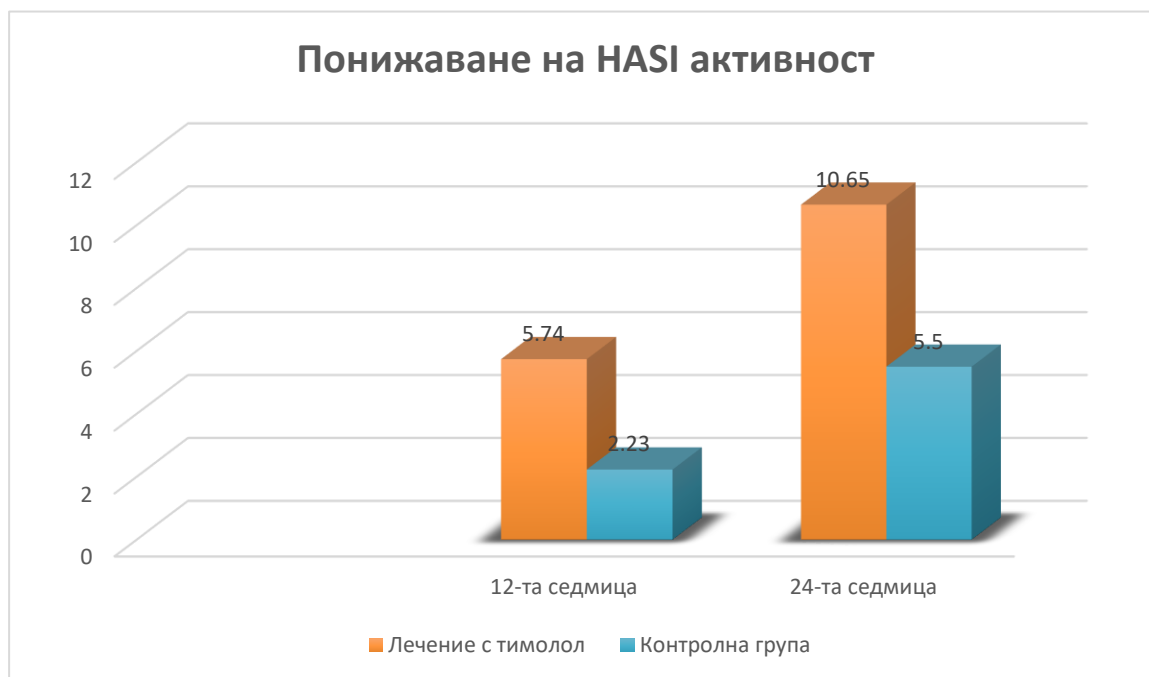
**Таблица 7. Оценка на клиничната активност на хемангиома при започване на лечение и в хода на проследяване на лечението за групата на лечение с тимолол малеат и за контролната група. (SD: стандартно отклонение; CI: интервал на конфиденциалност.)**



Фигура 11. HASI активност скор за групата на лечение с тимолол малеат



Фигура 12. HASI активност скор за групата на лечение с тимолол малеат и за контролната група при включване в проучването, на 12-та и на 24-та седмица



**Фигура 13. Понижаване на HASI активност спрямо оценената активност при включване в проучването за групата на лечение с тимолол малеат и за контролната група на 12-та и на 24-та седмица**

Избледняване на цвета и преминаване от ярко червен до матово червен цвят и промяна на консистенцията от напрегната до мека са първоначалните изменения, които се наблюдават в резултат от лечението с локален тимолол малеат. Промяната на цвета е постепенна с развитие на зони на регресия до достигане на пълно обратно развитие на лезиите с или без остатъчни изменения. При всички пациенти се наблюдава промяна на консистенцията след 4-седмично лечение.

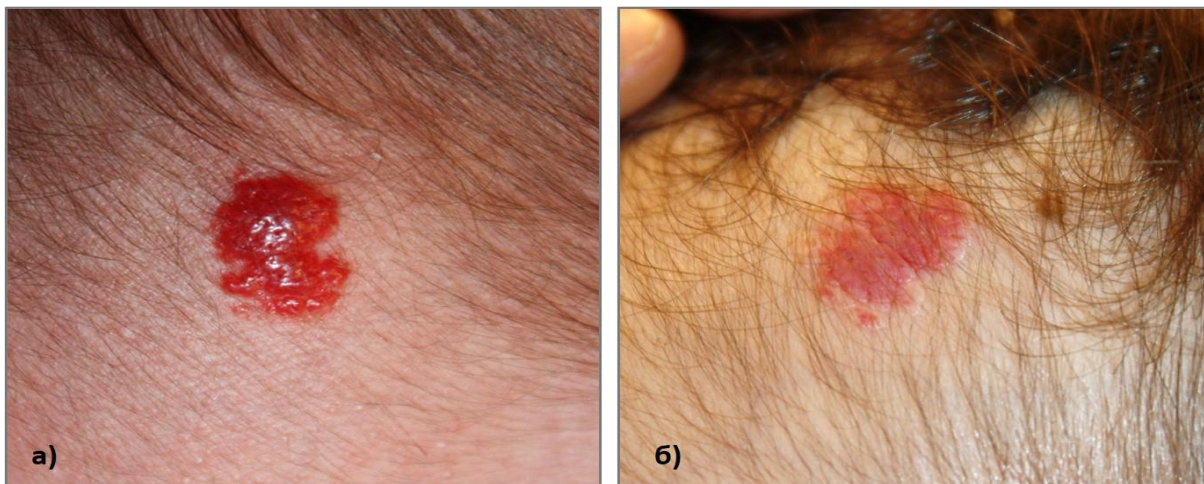
Лечението с тимолол малеат показва по-висока ефикасност при плакатни лезии отколкото при нодуларни, както и при лезии във фаза на пролиферация сравнени с лезии във фаза на инволюция.

При децата на предшестващо лечение със системен пропранолол не е регистрирано значително понижаване на HASI, което може да се обясни с етапа на инволюция, но при повечето деца лезиите са почти напълно изчезнали след 6-месечен период на последващо локално лечение. В допълнение, при нито едно от 10-те деца завършили проучването не е наблюдаван rebound феномен на хемангиомите след спиране на системния пропранолол и преминаване на локална терапия.

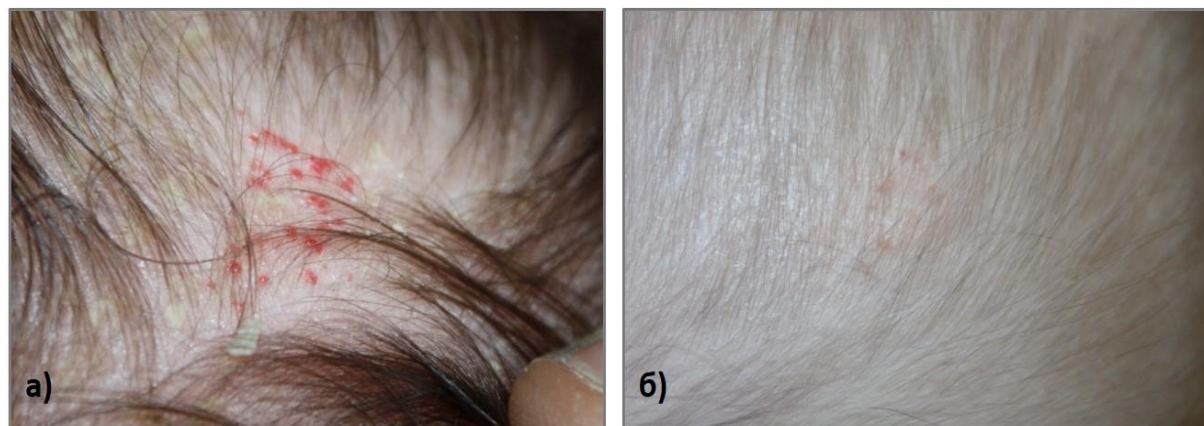


**Фигура 14. Смесен хемангиом със значително подобрение: а) преди започване на лечение и б) след 6 месеца на лечение**

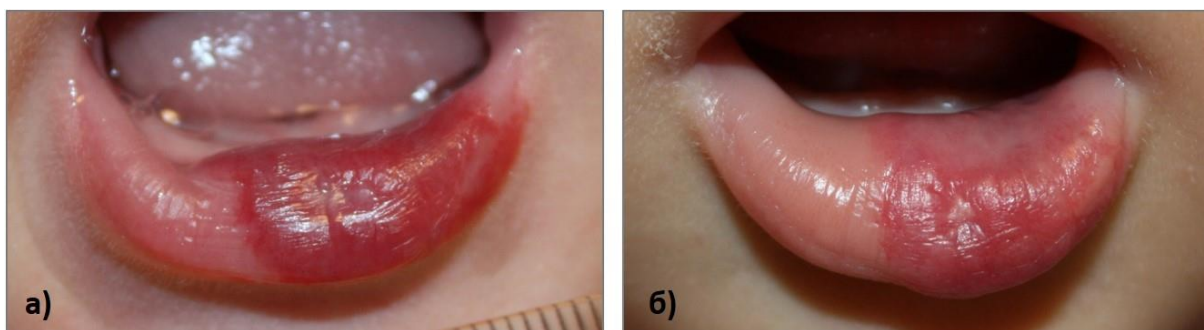




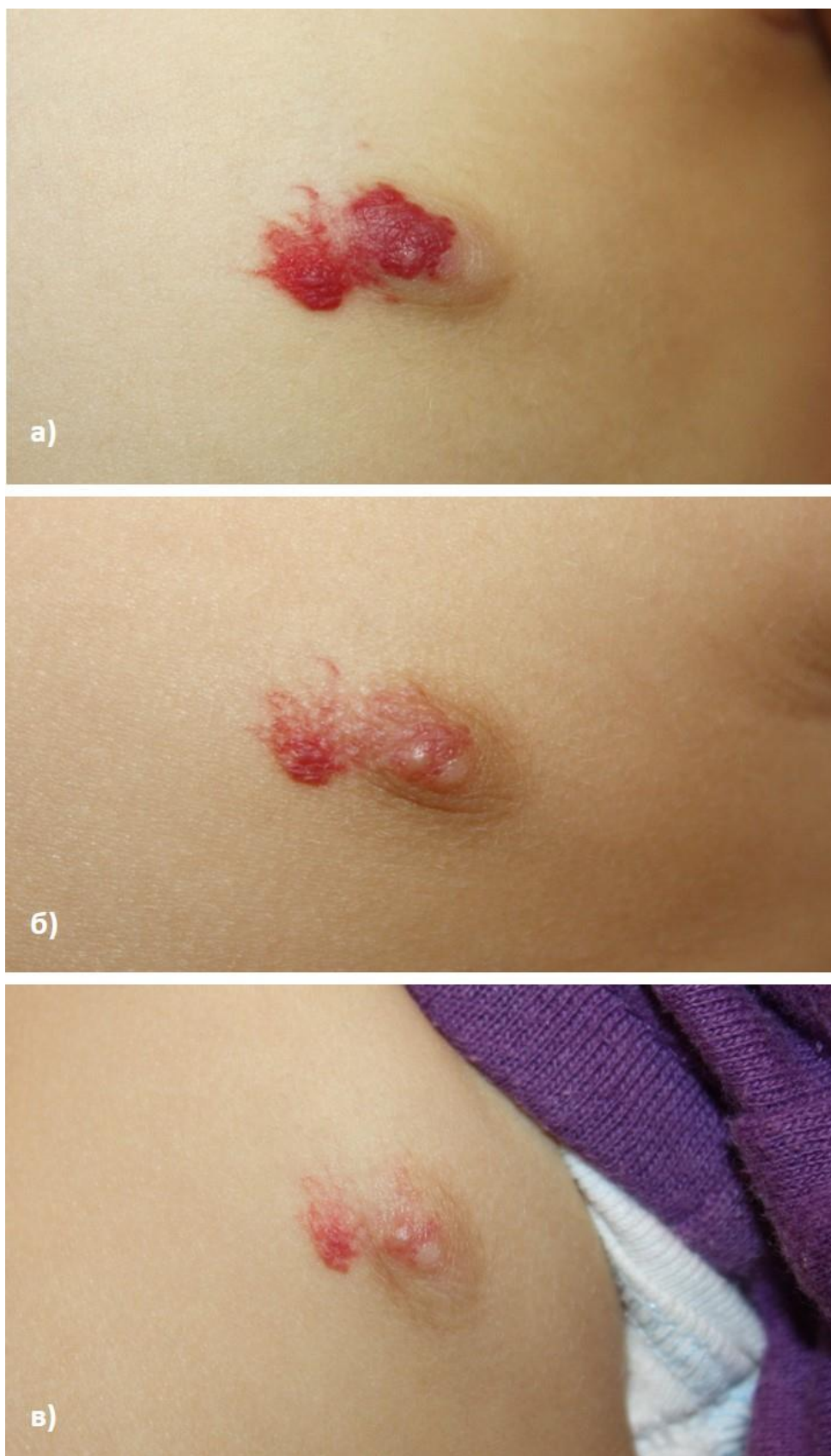
**Фигура 15. Повърхностен хемангиом във фаза на пролиферация а) преди започване на лечение и б) след 12 седмици на лечение (пълно изчезване след 24 седмици лечение)**



**Фигура 16. Пълно обратно развитие на хемангиом в ранна фаза на развитие при момче на 11 седмици: а) преди започване на лечение и б) след 8 седмици на лечение**

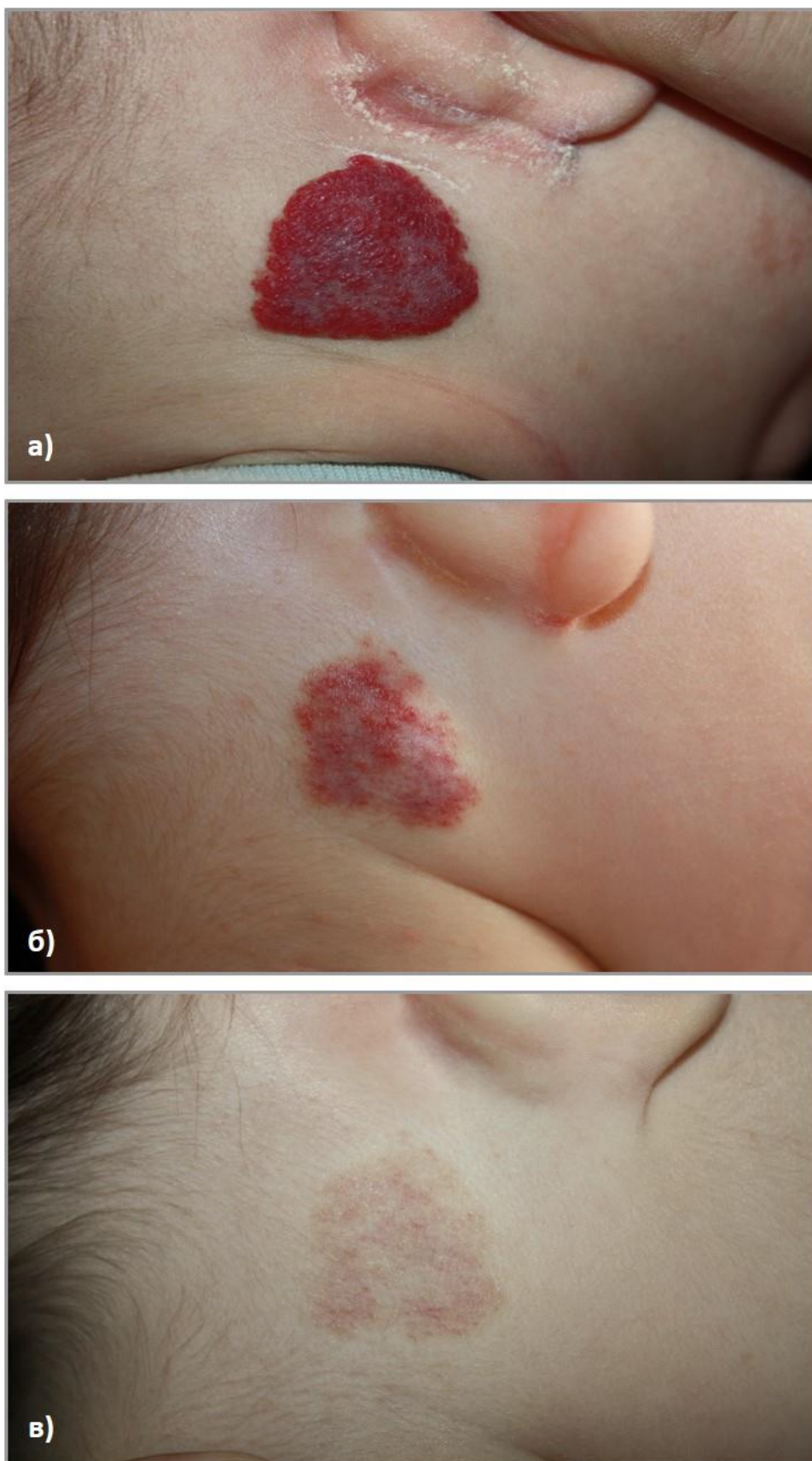


**Фигура 17. Смесен хемангиом с локално лечение поради отказ на родителите от системно лечение: а) преди започване на лечение и б) след 6 месеца на лечение**



**Фигура 18. Момиче на 5 месеца: а) при започване на лечение; б) след 3 месеца на лечение; в) след 6 месеца на лечение**





**Фигура 19. Момче на 5 месеца: а) при започване на лечението; б) след 3 месеца на лечение; в) след 6 месеца на лечение**

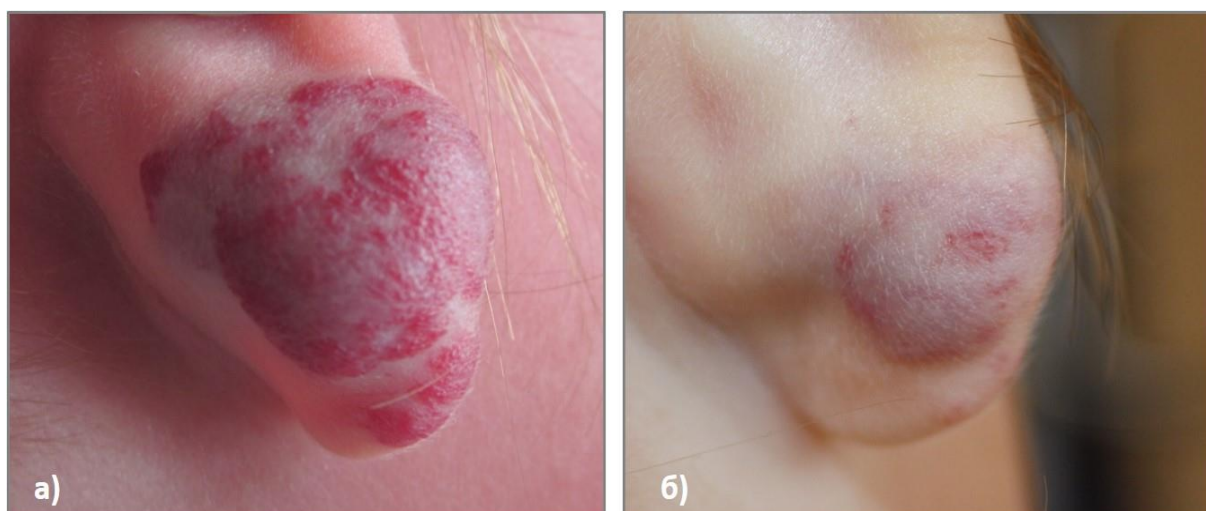


**Фигура 20.** Момче на 4 месеца а )при започване на лечението; б) след 6 месеца на лечение





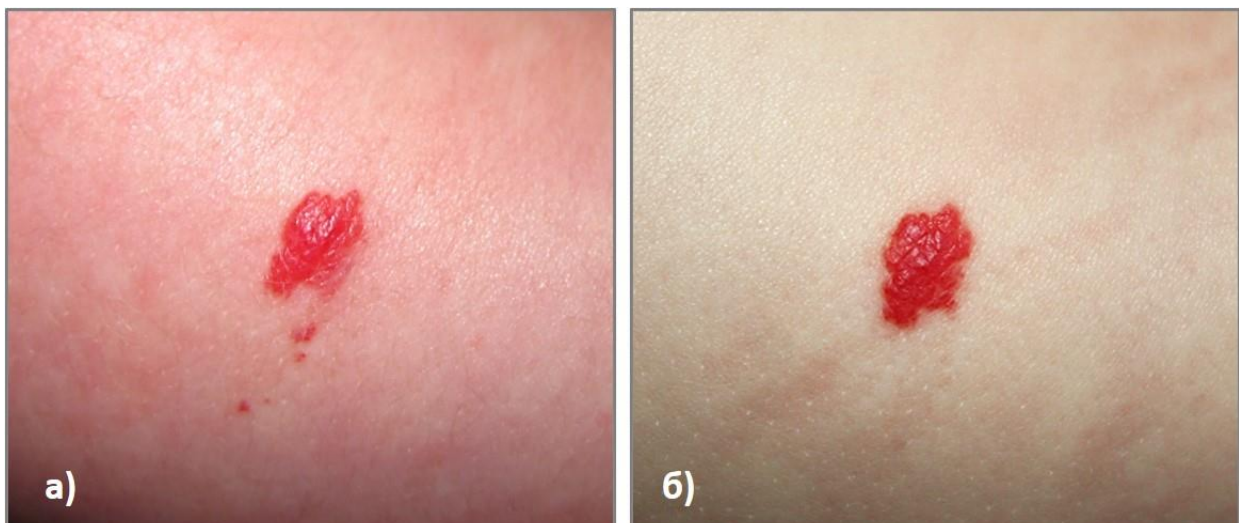
**Фигура 21. Смесен хемангиом във фаза на пролиферация: а) преди започване на лечение с пропранолол; б) след 24седмици на лечение с пропранолол и преди започване на лечение с тимолол; в) след 24 седмици на лечение с тимолол след системното лечение**



**Фигура 22. Хемангиом във фаза на инволюция: а) преди започване на лечение и б) след 6 месеца на лечение**

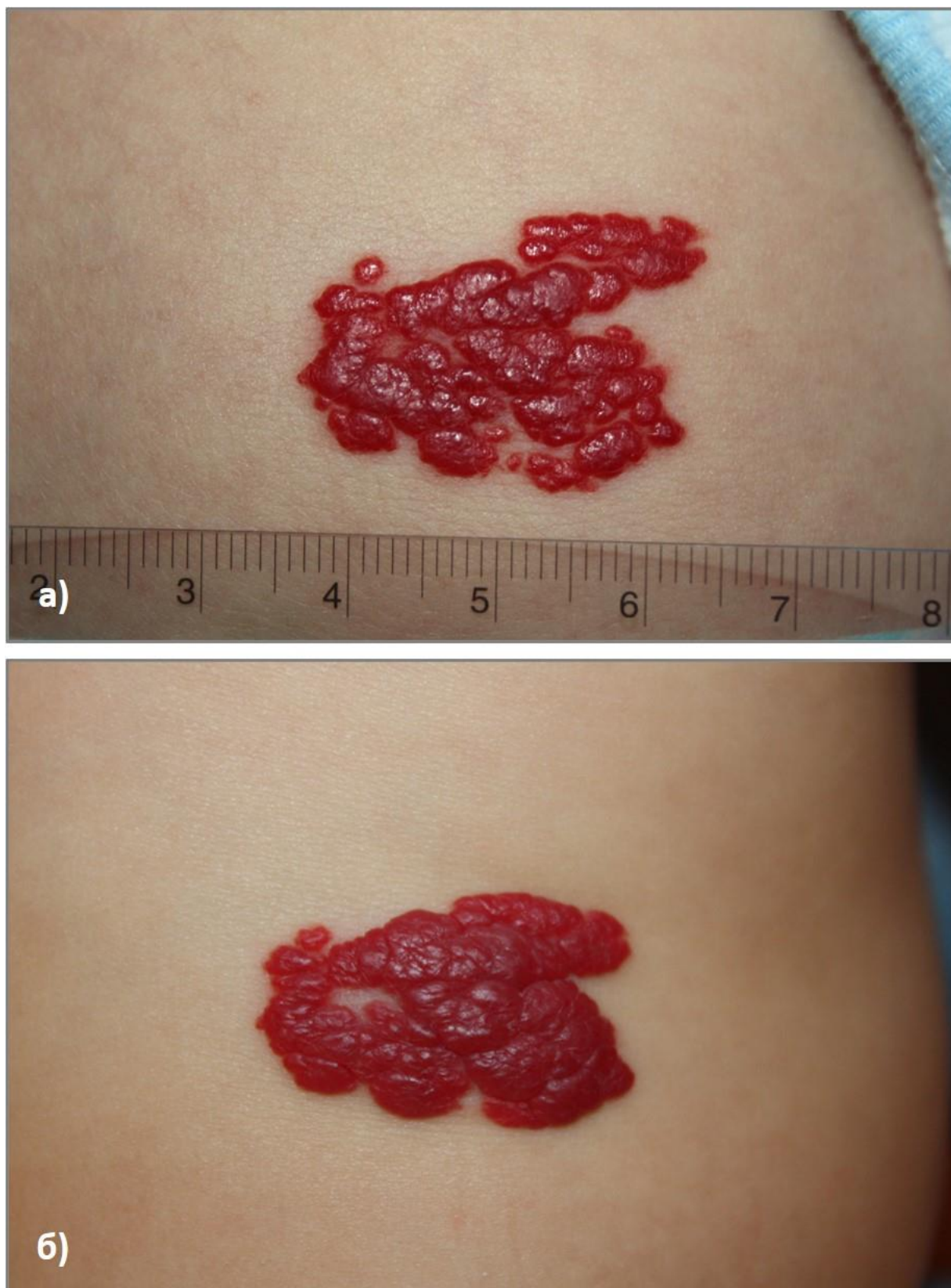


**Фигура 23. Хемангиом от контролната група, оставен без лечение (дете на 8 месеца)**



**Фигура 24. Контролна група. Хемангиом на ръката при дете на 2 месеца: а) в началото на проследяването и б) възраст 8 месеца и 6 месеца проследяване**





**Фигура 25. Контролна група. Дете на два месеца: а) в началото на проследяването: б) на 5 месеца (3-ти месец от проследяването)**

### **Безопасност**

Странични ефекти не са регистрирани при никой от участниците, включително при пациентите с множествени или с големи хемангиоми, при които е прилагано по-голямо количество от медикамента.

#### **5.4. Проучване за ефикасността и безопасността на тимолол малеат 1% емулсия/гел**

Целта на това пилотно отворено, несравнително, нерандомизирано проучване е да се установи ефективността и профила на безопасност на тимолол малеат под формата на емулсия/гел с концентрация 1%, създаден за епикутанно приложение. Препаратът е разработен в R&D лабораторията на фирма „Биотрейд България“ ООД, като емулгелът е избран като носител поради добрата пенетрация.

#### **Задачи:**

- Да се проучи терапевтичният ефект на локално приложен тимолол малеат 1% емулгел за лечение на повърхностни и смесени хемангиоми в пролиферативна фаза и фаза на ранна инволюция.
- Да се установят локалните и системни странични ефекти на локално приложен тимолол малеат 1% емулгел и неговата безопасност за приложение.

Главен критерий за включване в проучването е наличието на повърхностен или смесен хемангиом в активна фаза, без показания за системно лечение. От проучването са изключени хемангиоми в напреднала фаза на обратно развитие и хемангиоми с показания за активно системно лечение (при функционални нарушения, деформации и животозастрашаващи усложнения, *Таблица 1*).

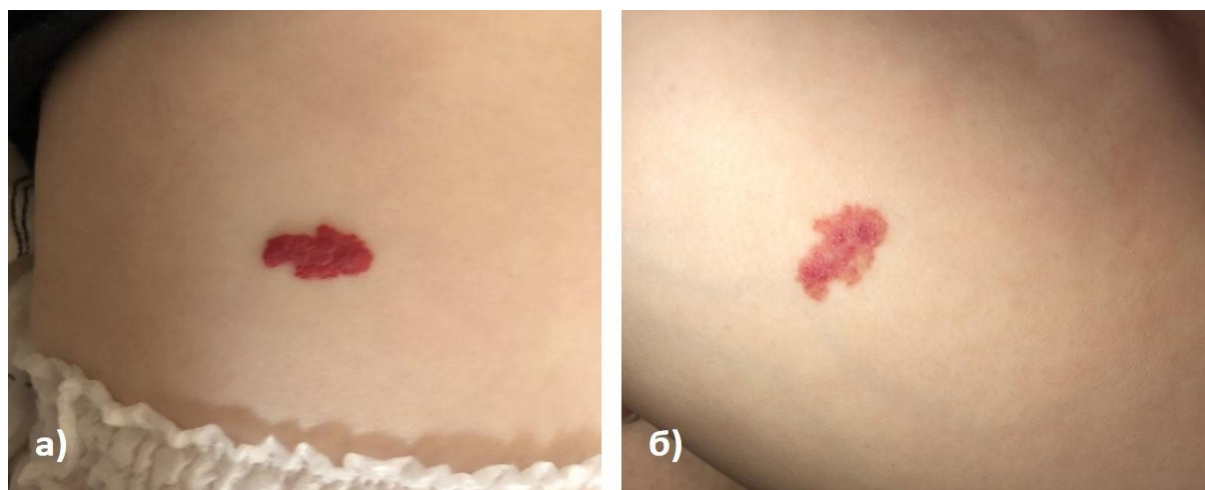
В проучването са включени 8 деца с общо 8 повърхностни или смесени хемангиоми след предварително информирано съгласие от родителите. От тях 6 (72%) са момичета и 2 (28%) са момчета на възраст от 2 до 10 месеца.

Родителите прилагат лечебния препарат по схема с постепенно покачване на дозата, като през първата седмица мажат хемангиома с тънък слой по един път дневно, през втората седмица по два пъти дневно и от третата седмица и до края на лечението – по три пъти дневно.

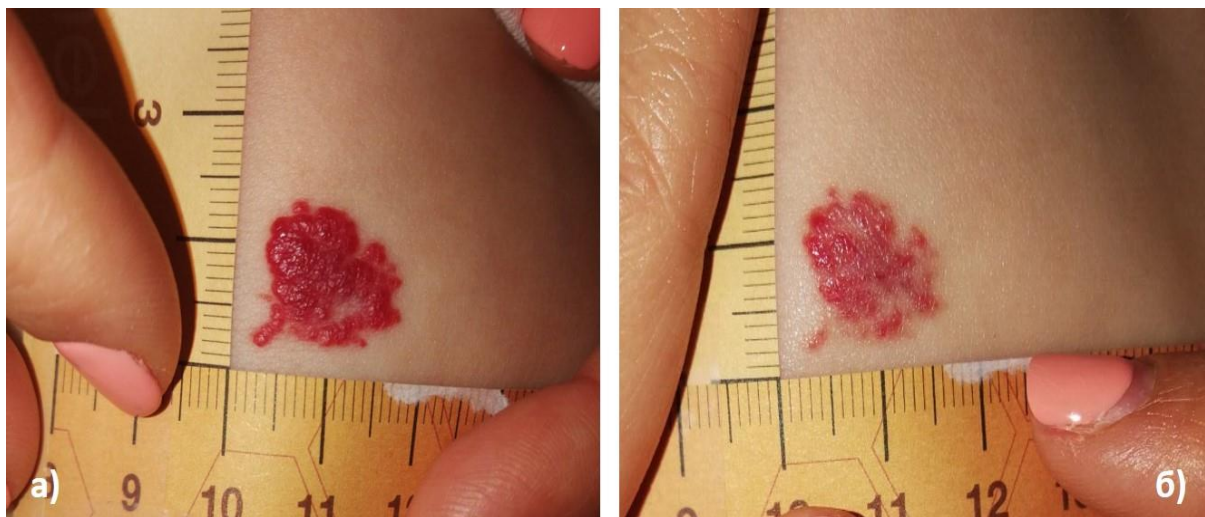
Подобно на проучването с тимолол малеат капки (*точка 5.4.*), преди започване на терапията е снета детайлна фамилна и лична анамнеза за респираторни и сърдечно-съдови заболявания. При съгласие на родителите, са правени клинични снимки на лезиите преди започване на лечението и при всеки последващ преглед за оценка на ефекта от лечението. Преди началото на терапията не са измервани сърдечна честота и кръвно налягане.

Възможните локални (едем, еритем, иритиране и екземна реакция на мястото на приложение) и системни (хипогликемия, понижаване на сърдечната честота и на кръвното налягане, бронхоспазъм) странични ефекти са обсъдени с родителите и са дадени инструкции за наблюдение на децата по време на лечението.

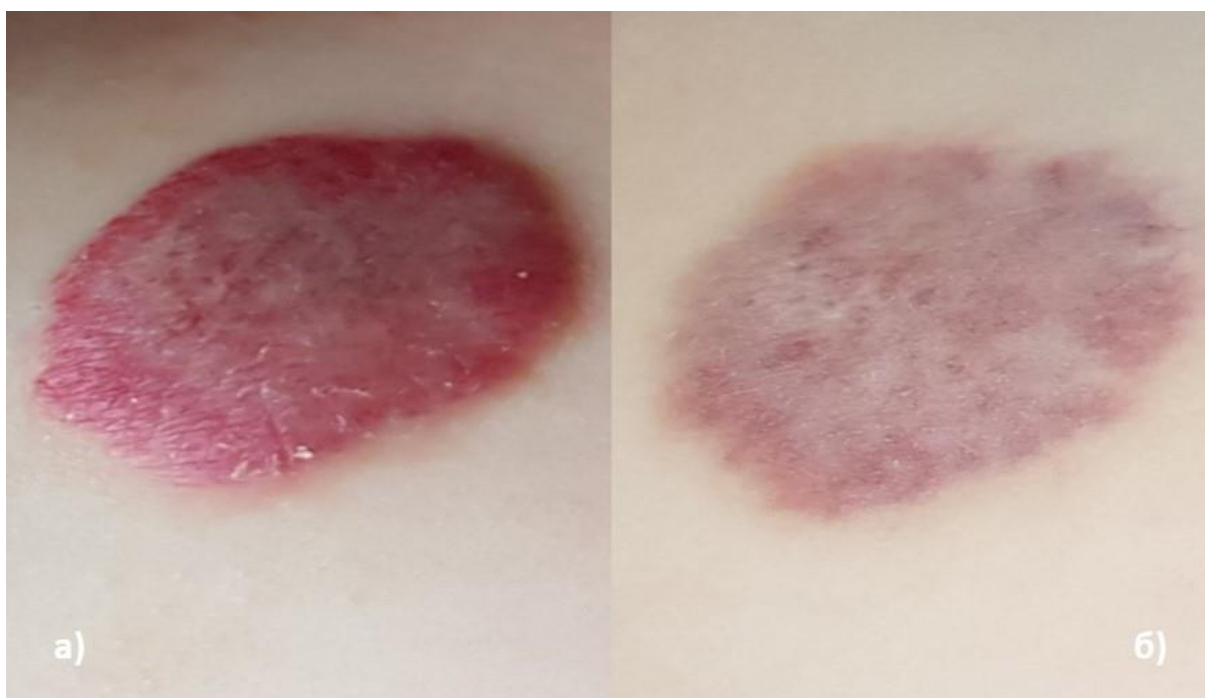
Наблюдава се значително подобрение на хемангиомите за период от 5-8 месеца на лечение, като при някои пациенти още след 4 седмици на лечение се наблюдава значително повлияване на хемангиома (*Фигури 26-29*).



**Фигура 26. Дете на 4 месеца; а) преди започване на лечението; б) след 4 седмици на лечение.**



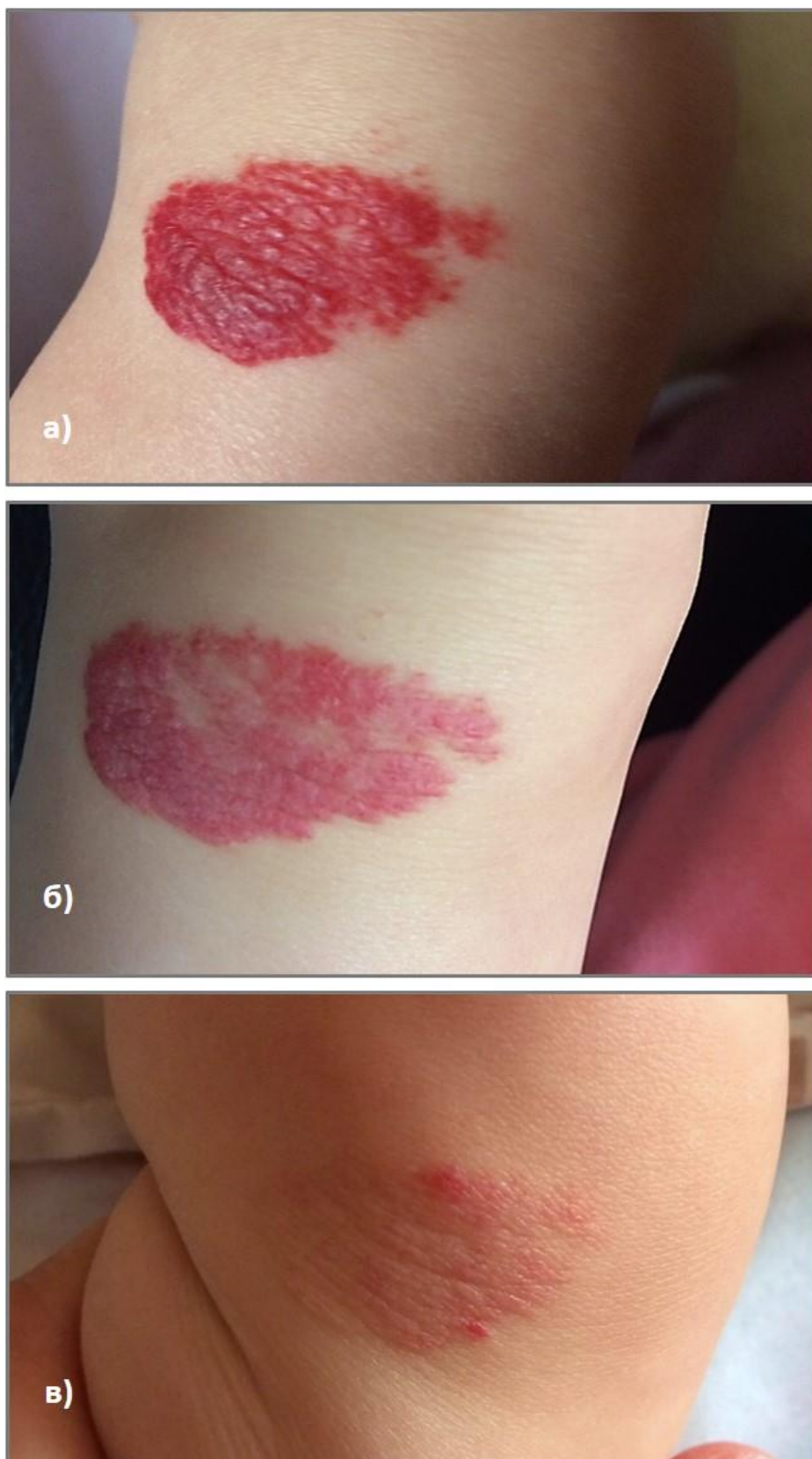
**Фигура 27. Дете на 2 месеца; а) преди започване на лечението; б) след 4 седмици на лечение. Хемангиомът изчезва напълно след 8 месеца на лечение**



**Фигура 28. Дете на 8 месеца: а) преди започване на лечението; б) след 5 месеца на лечение**

Независимо от по-високата концентрация и по-добрата пенетрация в сравнение с тимолол малеат 0,5% капки, не са наблюдавани системни странични ефекти по време на лечението.





**Фигура 29. Дете на 3 месеца: а) преди започване на лечението; б) след 3 месеца на лечение; в) след 6 месеца на лечение**

### **5.5. Проучване за оценка на възприятието на родителите за психо-социалния ефект на детските хемангиоми върху качеството на живот на семейството**

Целта на това проучване е да се определи влиянието на хемангиомите в детска възраст върху родителите, върху детето и върху начина на живот на семейството при българската популация и да се сравни с наличните данни от световната литература.

#### **Задачи:**

- Да се определи тежестта на детските хемангиоми върху психо-социалните функции от ежедневиия живот на пациентите и техните родители чрез попълване на въпросник „Влияние на хемангиома върху качеството на живот на семейството“;
- Да се идентифицират специфични групи, при които тежестта е по-голяма, и може да има необходимост от консултация с клиничен психолог;
- Да се сравнят данните за българската популация с данните от световната литература;
- Да се сравни ефекта на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст върху семейството в сравнение с ефекта на атопичен дерматит като заболяване с добре проучен психо-социален негативен импакт.

За проучването е използван въпросник, който е предварително валидиран и приложен за оценка на ефекта при деца с хемангиоми, в различни европейски държави и Съединените Американски Щати: Hemangioma Family Burden (HFB) или въпросник „Влияние на хемангиома върху качеството на живот на семейството“. Въпросникът е преведен на български език и описан в *глава 4. Методи (Таблица 8)*.

---



**Влияние на хемангиома върху качеството на живот на семейството  
(Haemangioma Family Burden Questionnaire)**

1. Хемангиомът на нашето дете ни кара да се замислим да бъдещи планове	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
2. Хемангиомът на нашето дете усложнява семейния живот	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
3. Хемангиомът на нашето дете е причина за сериозно напрежение във връзката между мен и партньора ми	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
4. Хемангиомът на моето дете преобърна живота ми	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
5. Понякога прекарваме по-малко време с другите се деца, заради хемангиома на детето	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
6. Хемангиомът на детето ми оказва влияние на кариерата ми	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
7. Трябваше да спра да работя заради хемангиома на детето ми	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
8. Детето ми се нуждае от много внимание и любов заради хемангиома	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
9. Заради хемангиома детето ми е по-уязвимо от останалите деца	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам

10. Детето ми се нуждае от повече внимание заради хемангиома	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
11. Аз съм по-протективен/на с детето си заради хемангиома	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
12. Реакциите на хората по отношение на хемангиома на нашето дете ме депресират	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
13. Чувствам се виновен/виновна за хемангиома на нашето дете	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
14. Често се чувствам разочарован/а и безпомощен/на след посещение при лекар за хемангиома на нашето дете	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
15. Примирих се с хемангиома на нашето дете	<input type="checkbox"/> <i>Определено ДА</i>	<input type="checkbox"/> Може би	<input type="checkbox"/> <i>Определено НЕ</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
<b>Според Вас, хемангиомът на Вашето дете имал ли е влияние върху</b>				
16. Желанието да имате друго дете	<input type="checkbox"/> <i>Отрицателно влияние</i>	<input type="checkbox"/> Не	<input type="checkbox"/> <i>Положително влияние</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
17. Вашия полов живот или сексуалност	<input type="checkbox"/> <i>Отрицателно влияние</i>	<input type="checkbox"/> Не	<input type="checkbox"/> <i>Положително влияние</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
18. Вашите финансови възможности и бюджет	<input type="checkbox"/> <i>Отрицателно влияние</i>	<input type="checkbox"/> Не	<input type="checkbox"/> <i>Положително влияние</i>	<input type="checkbox"/> Не знам

<b>19. Вашето настроение</b>	<input type="checkbox"/> <i>Отрицателно влияние</i>	Не <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <i>Положително влияние</i>	<input type="checkbox"/> Не знам
<b>20. Вашия оптимизъм</b>	<input type="checkbox"/> <i>Отрицателно влияние</i>	Не <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <i>Положително влияние</i>	<input type="checkbox"/> Не знам

**Таблица 8. Влияние на хемангиома върху качеството на живот на семейството**

Общо 48 семейства на деца с хемангиоми в кърмаческа и детска възраст са включени в проучването. От 48 деца, 19 са с хемангиоми в областта на главата и шията и 29 са с хемангиоми на тялото и крайниците; 14 са с големи хемангиоми (определени като по-големи от 5 см), а 34 са с малки хемангиоми, като 4 от големите хемангиоми са в областта на главата и шията. От 48 деца, 31 (65%) са момичета и 17 (35%) са момчета. Родителите попълват въпросника анонимно, като отбелязват локализацията и размера на хемангиома. Въпросникът се отнася за активната фаза на развитие на хемангиома и ранната фаза на обратно развитие (възраст на децата от 0 до 12 месеца).

Семействата на 48 деца с лек до тежък атопичен дерматит са попълнили въпросник със същото съдържание, но отнасящ се за атопичен дерматит, а не за хемангиоми. Децата с атопичен дерматит са избрани за контролна група поради известния негативен ефект на тази дерматоза върху психо-социалните параметри на ежедневно качество на живот.

Общият скор за семействата с деца с хемангиоми варира от 0 до 35, среден скор 7,52 (SD±7,04). Наблюдава се статистически значима разлика между семействата, чиито деца имат хемангиоми в областта на главата и шията (видими за околните), при които общият среден скор е 11,63 (SD±9,02), и семействата, чийто деца са с хемангиоми в областта на крайниците и тялото, при които общият среден скор е 4,83 (SD±3,45) ( $p<0,001$ ). Статистически значима разлика се наблюдава и в зависимост от размера на хемангиома, като средният скор за големи хемангиоми е 14,21 (SD±8,14), а за малки хемангиоми е 4,76 (SD±4,02) ( $p<0,001$ ).

В групата на семейства с деца с атопичен дерматит, общият резултат варира от 0 до 35, със среден скор 19,8 (SD±11,07) ( $p < 0,001$ ).

## **5.6. Описание на редки клинични случаи**

### **5.6.1. Развитие на дерматитна/екземна реакция в областта на хемангиома/преимуществена локализация на атопичен дерматит в областта на хемангиома**

В проучваната група на деца с хемангиоми се наблюдават 4 случая на развитие на дерматитни реакции в областта на хемангиома. Групата включва три момичета и едно момче на възраст от 8 до 14 месеца. Две от децата са на локална терапия с тимолол малеат и две не прилагат локален препарат за лечение. Значително подобрение е постигнато с краткосрочно лечение с мощни локални кортикостероиди (Фигури 25 и 26).



**Фигура 25. Остра дерматитна/екземна реакция в областта на детски хемангиом**

Едно от децата е с предшестваща терапия с пропранолол и остатъчни изменения след спиране на системната терапия, за които е започнато локално лечение с тимолол (Фигура 26). Обратно развитие не се наблюдава, докато персистират дерматитните изменения, независимо от приложението на тимолол. След пълно излекуване на дерматита/екземата с локален мометазон фуроат, лечението с тимолол дава добър резултат с напълно изчезване на резидуалната съдова компонента.



**Фигура 26. Дерматитна/Екземна реакция при дете с хемангиом след лечение с пропранолол: а) дерматитна/екземна плака с еритем и десквамация в областта на остатъчен хемангиом; б) начална фаза на хемангиома на възраст 6 седмици; в) след лечение на дерматитната/екземната реакция с мометазон фуроат; г) след лечение с тимолол малеат за 4 седмици и с пълно изчезване на съдовите изменения след 8 седмици на лечение**

В литературата има ограничени съобщения за развитие на дерматитни реакции върху съдови малформации или хемангиоми. Изказана е хипотеза, че екземните промени се развиват, тъй като повишеният брой съдове води до повишен кръвоток с

приток на клетки на възпалението и цитокинен отговор. Тази хипотеза може да обясни предилекционното развитие на дерматит/екзема при деца, които имат предиспозиция към развитие на атопичен дерматит, както под формата на лична анамнеза, така и на фамилна предиспозиция. При децата от нашата изследвана група, има фамилна анамнеза за атопия в семейството.

Дерматитни изменения могат да се наблюдават и в резултат на контактна алергия към приложеното лечение. L. Sacchelli и съавт. описват случай на контактен дерматит към тимолол малеат очни капки, като контактната алергия е доказана с алергологично тестване. При четирите описани деца, лечението с тимолол малеат е продължено след успешно лечение на дерматитната реакция с локални кортикостероиди. Не са наблюдавани последващи реакции, което изключва контактна алергия.

### **5.6.2. Лечение на детски хемангиоми с бримонидин**

Пациентката е момиче на 5 дни, родено по естествен път на термин от нормално протекла бременност. При раждането родителите забелязват червено петно на лявата буза, което нараства и се уплътнява за няколко дни. След диагностициране на сегментен максиларен хемангиом, започнахме лечение с комбиниран препарат, съдържащ тимолол малеат 0,5% и бримонидин 0,2%, приложен два пъти дневно. Бримонидин е селективен  $\alpha$ -антагонист, който може да се използва като алтернатива на лечение с особено добър ефект при улцерирани хемангиоми. M. V. Chu и съавт. описват три случая на успешно лечение на хемангиоми с комбинирания препарат, като при едно от децата са наблюдавани епизоди на хипотермия, първоначално развили се след приключване на лечението.

Токсичността на бримонидин при деца е добре описана. M. L. Becker и съавт. проучват 176 деца на възраст от 0 до 5 години, при което е регистрирано отравяне с бримонидин, най-често свързано с инцидентно поглъщане на лекарството, но и с очно приложение. Най-често наблюдаваните симптоми са сънливост (40,9%), атаксия (4,5%), раздразнимост (4,0%), брадикардия (4,0%), хипотония (4,0%), миоза (3,4%) и респираторна депресия (3,4%). При 11 деца е приложен налтрексон като антагонист на бримонидин.

При нашата пациентка се наблюдава значително подобрение от лечението с почти напълно изчезване на хемангиома на възраст 11 месеца (Фигура 27). Не се регистрираха странични ефекти.

Бримонидин в комбинация с тимолол е алтернатива за лечение на детски хемангиоми със значително благоприятен профил на безопасност.



**Фигура 27. Дете с максиларен сегментен хемангиом на 5 дни и на 11 месеца след лечение с бримонидин**

## **V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

### **6.1. Епидемиологично проучване за оценка на пренатални и постнатални фактори, асоциирани с повишен риск от развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст в българската популация**

Резултатите от нашето проучване при 256 деца с хемангиоми и 256 деца без хемангиоми показват значително съответствие в българската популация със световната литература и установените пренатални и перинатални рискови фактори, асоциирани с развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст. Наблюдават се и някои специфични особености за нашата популация.

Потвърждава се повишена честота на развитие на хемангиоми при момичета, които представляват 68.4% от изследваната група. Въпреки че предилекцията към женски пол е добре известна и описана в литературата, няма ясно обяснение за този феномен.

#### ***Сравнителен анализ на пренаталните фактори, асоциирани с развитие на хемангиоми в кърмаческа възраст***

Асистирана репродукция по метода инвитро (включително интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоиди/ICSI), и интраутеринна инсеминация не се асоциират с повишена честота на хемангиоми в българската популация, като само двадесет и едно деца (8,2%) от изследваната група с хемангиоми са заченати по метода инвитро (или ICSI), в сравнение с 14 (5,5%) от контролната група ( $P=0,22$ ). В световен мащаб има съществени различия в статистическата значимост на тази асоциация, като част от проучванията показват наличие на връзка (150), която не се установява при други проучвания (3; 33; 36; 151). Систематичен метаанализ на епидемиологични проучвания за рискови фактори, асоциирани с развитието на хемангиоми, потвърждава хетерогенност на резултатите от проучванията.

Механизмът на асистирана репродукция не предполага хипоксия, както и липсата на последващи различия в развитието на плода спрямо естественото зачатие. Вероятността за развитие на многоплодна бременност при процедури на асистирана



репродукция е по-висока, като това повишава и риска за раждане с по-ниско телесно тегло и раждане преди 40-та г.с. По-високата честота на тези независими рискови фактори най-вероятно повишава и броя на децата с хемангиоми след инвитро инсеминация или сходни процедури без самата асистирана репродуктивна методика да представлява независим рисков фактор. В допълнение, може да се предположи, че при родители, при които се налага асистирана репродукция, може да има повишена честота на други подлежащи проблеми, включително съдови, които да водят до вторична хипоксия на плода и развитие на хемангиом.

Многоплодна бременност (включително три-ембрионална) не се свързва с повишен риск в нашата популация, като фактор независим от телесното тегло. Това се различава от данните в световната литература, които показват ясна зависимост между многоплодна бременност и честотата на развитие на хемангиоми. Разликата в тази тенденция може да се дължи на по-ниския брой пациенти с многоплодна бременност в нашето проучване.

Проблеми по време на бременността, включително еклампсия и прееклампсия, преждевременни контракции, кървене, placenta previa и болничен престой за задържане показват ясна асоциация с развитието на хемангиоми, което се обяснява с хипоксичния стимул при тях. В нашето проучване, плацентарните аномалии са статистически значим рисков фактор за развитие на хемангиом, независим от теглото и гестационната възраст при раждането. Плацентата представлява основен източник на кислород за плода и аномалии в развитието ѝ, включително в плацентарната съдова мрежа, водят до намалено кръвоснабдяване на плода. В световен мащаб, прееклампсия/еклампсия не представляват рисков фактор.

Пренатални процедури (амниоцентеза и хорионбиопсия), приемът на токолитици (магнезий и комбинирани препарати), независимо от триместър и продължителност, както и предшестващо заболяване на щитовидната жлеза с лечение по време на бременността и тютюнопушене по време на бременността не корелират с развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст. Това съответства на тенденцията в света.

Липсата на ефект от тютюнопушенето е интересен факт, тъй като ефектът на тютюнопушенето върху съдовете на плацентата и фетално-майчиното кръвообръщение е добре известен. Промените в капилярния обем на плацентата при тютюнопушене се дължат на намаляване на средния капилярен диаметър, а не на общата дължина, което намалява плацентарния кръвоток, намалява обменната повърхност за газове и хранителни вещества и повишава риска от интраутеринна ретардация. Въпреки повишения брой на майки, които съобщават тютюнопушене по време на бременността, в групата на деца с хемангиоми (12,1% спрямо 7%), разликата между двете групи не достига статистическа значимост по изчисления от нас критерий за Р ( $P=0,05$ ).

Липсата на описана асоциация и на асоциация в нашето проучване при българската популация може да е резултат от малкия брой жени, употребяващи цигари по време на бременността, както и от броя цигари на ден, тъй като е известно, че ефектът върху плацентата е дозо-зависим. Хипотетично, рискът от тютюнопушене за развитие на хемангиоми може да е по-малък поради постоянната хипоксия и адаптивни механизми на плода от ранното вътреутробно развитие.

#### ***Сравнителен анализ на перинатални фактори, асоциирани с развитие на хемангиоми в кърмаческа възраст***

Процесът на израждане, Цезарово сечение или спонтанно вагинално раждане без усложнения не се регистрира като рисков фактор за развитие на хемангиоми, което съответства на данните от световната литература. В нашето проучване се описват девет деца с хемагиоми, родени с омотана около врата пъпна връв и вторична хипоксия, като подобни проблеми не са описани в групата на деца без хемангиоми.

Като основни рискови фактори за развитие на хемангиоми в българската популация, нашето проучване установи ниското телесно тегло при раждането и степента на недоносеност. В. А. Drolet и съавт. установяват 40% увеличаване на риска от развитие на хемангиом за всеки 500 гр намалено телесното тегло. В нашата проучвана група се потвърждава тази тенденция, като 43,75% ( $N=112$ ) от децата с хемангиоми имат телесно тегло под 2 999 гр., сравнено с 18,75% ( $N=48$ ), от групата без хемангиоми. Повишена

честота на хемангиоми се наблюдава за всяка група, като статистически значим резултат не е постигнат само за групата с телесно тегло от 2 999 гр до 2 499 гр.

В нашето проучване 59% (N=151) от децата с хемангиоми са родени преди 38 г.с., в сравнение със само 19.1% (N=49) от децата без хемангиоми.

Регресионен анализ показва силно изразена корелация между телесното тегло и гестационната възраст при раждането, което прави трудно отграничаването на двата фактора като независими. Тъканната хипоксия и оксидативният стрес са добре известни патофизиологични реакции при преждевременно раждане, развиващи се в резултат на кислородна ресусцитация, кръвопреливания, фототерапия, хранене, висока метаболитна активност, възпаление и инфекции и незряла антиоксидантна система. Въпреки че етиопатогенезата на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст все още не е напълно изяснена, една от хипотезите за развитието им е наличието на тъканна хипоксия, която стимулира секрецията на растежни фактори.

## **6.2. Разработване и валидиране на скала за оценка на хемангиоми при кърмачета и деца**

Ограничен брой скали за оценка са предложени и въведени в медицинската практика с цел да се регистрират клинично значимите промени на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст, за разлика от множеството индекси за други дерматологични заболявания като лупус еритематозус и атопичен дерматит. По настоящем в литературата съществуват две скали за оценка, една за активност и една за тежест, като никоя от тях не е широко въведена в клиничната практика. Липсата на унифициран и валидиран стандартен метод за оценка е резултат от няколко фактора. От една страна, клиничният преглед обикновено е достатъчен за проследяване на детските хемангиоми, и от друга – броят на клинични изпитвания до 2008 година е бил ограничен поради спонтанната регресия и известните безопасност и ефикасност на стандартните лечения. От 2008 година, когато С. Laute-Labreze и съавт. установяват ефикасността на  $\beta$ -блокериите за лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст, това заболяване попадна отново във фокуса на научните проучвания. Последното налага разработването на скала за оценка, която е валидирана и стандартизирана за използване в клинични

проучвания. Ние разработихме и валидирахме HASI, след серия от експертни консултации, за да улесним проучванията си. Скалата може да се използва от дерматолози и педиатри, които лекуват деца с хемангиоми, без да е необходимо предварително обучение.

HASI оценява обективното физическо състояние и не включва оценка на психическото влияние върху децата и родителите, поради ниската обективност на психологическия критерий. Субективни критерии е желателно да се избягват, когато се налага прецизна оценка на резултата от дадено лечение.

Правилното тълкуване на резултатите, получени при използване на скала за оценка, може да се постигне само след широкото му използване при различни пациенти, в различни условия и с различни наблюдатели. Интерпретацията на HASI трябва да бъде отделна за двете скали - HASI (активност) и HASI (тежест). Промяна на активността с течение на времето се отразява точно, но броят на пациентите в нашето проучване за валидиране не е достатъчен за ясна класификация на подобрението според промяната в резултата. Все пак, предварителен обобщен анализ на наличните данни от това и от други проучвания, използващи индекса (непубликувани данни), показва, че резултат от 15 или повече по скалата за активност е показател за системно лечение.

Оценката на тежестта, от друга страна, се основава на стабилни параметри, като тип, брой и засягане на други органи, и може да се тълкува въз основа на настоящите познания за еволюцията на хемангиомите. Резултатът за тежестта може да се използва успешно за избор на терапевтичен подход (*Таблица 5*). В случай на признаци и симптоми на системно засягане или когато има съмнения за такова въз основа на локализация или морфологични характеристики, тежестта може да бъде оценена само след подходящо образно изследване и HASI (тежест) не трябва непременно да се определя при първоначалното посещение. Тъй като допълнителните изследвания са незаменима част от диагностичния процес в случаите с висок риск, те обикновено се извършват преди започване на лечението, независимо от това дали се използва система за оценка или не.

В сравнение с другите налични скали за оценка, HASI е по-обективен и има по-висока степен на възпроизводимост от VAS, тъй като включва добре дефинирани

клинични характеристики, а не цялостна оценка. В сравнение с HAS, HASI включва допълнителна оценка за консистенция, въвежда различен метод за количествено определяне на цвета и има отделен раздел за тежест. Промяната в консистенцията на повърхностната компонента на хемангиома от напрегната до мека обикновено е първата индикация за ефикасност на лечението. Тези промени могат да корелират с промяна на цвета. Макар и да не е най-важният признак на терапевтичен отговор, промяната в консистенцията представлява регресия и има своето място в критериите за оценка HSS и HDCS са надеждни за оценка на тежестта на детските хемангиоми, включително тежестта на усложненията, но не включват оценката на активността.

Това валидиращо проучване има няколко ограничения, а именно малкия брой пациенти и участието на малък брой изследователи. HASI е по-подходящ за директна оценка на пациенти, тъй като фотографските изображения често не позволяват измерване на налична ерозия/улцерация и, когато са с лошо качество, не може да се направи точна оценка на консистенцията и дълбоката компонента. Количественото определяне на областите на регресия е приблизителна и оставя място за субективност и незначително отклонение за различните оценители. Нашето проучване, обаче, не показва статистически значими разлики между отделните специалисти, което доказва, че нивото на субективност е в приемливи граници.

Нашите проучвания за валидиране на HASI са с обещаващи резултати по отношение на клиничната полза и приложимостта му в практиката. HASI е използван и при проучването на лечение с локален тимолол малеат, описано в *точка 5.3*. Индексът е лесен и бърз за приложение, дава ясна представа за активността на хемангиома в даден момент и не отнема съществено време от клиничната консултация. Предложената скала за оценка може да бъде използвана от дерматолози и педиатри и да бъде въведена като рутинен стандартен метод за унифицирано и обективно определяне на активността и тежестта на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст.

### **6.3 Проспективно проучване на терапевтичния ефект и профила на безопасност на нов медикамент за локално лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст – локално приложен тимолол малеат**

Тимолол малеат е неселективен  $\beta$ -блокатор. Въпреки че механизмът на действие на  $\beta$ -блокери при детските хемангиоми не е напълно изяснен, понастоящем се приема, че ефективността им се дължи на три допълващи се фармакодинамични механизми, които се активират в различен времеви период – вазоконстрикция, инхибиране на ангиогенезата и индукция на апоптозата. Клинично, тези три механизма се транслират съответно в бързо изсветляване на повърхността на хемангиома, спиране на растежа и регресия.

Приложението на всяко ново лечение трябва да е съобразено с етичните принципи на медицината и с ефективен баланс на ефикасност и безопасност. Целта на нашето проучване е да се идентифицират ефикасността на лечението спрямо спонтанното обратно развитие и ползите от ранно лечение, както и профила на безопасност. Безопасността на лечението, а именно типа и честотата на нежелани реакции определят и схемата на проследяване. При медицински състояния или образувания, при които се очаква спонтанно подобрене, е трудно да се оцени ефикасността на дадено лечение, тъй като няма обективен метод, който да филтрира подобрието в резултат на спонтанна инволюция и подобрието в резултат на приложеното лечение. Въвеждането на контролна група намалява риска от грешка в такива проучвания, тъй като се търси сравнително подобрене между двете групи, а не подобрене спрямо изходната позиция.

Тимолол малеат не е регистриран като препарат за лечение на хемангиоми, но се използва извън регистрираното показание за лечение на глаукома с отворен ъгъл и на вторична глаукома. Препаратите, които се прилагат са разтвори и гел-образуващи разтвори под формата на капки за очи. Поради това е важно да се обясни на родителите, както епикутанното приложение на лекарството, така и необходимото количество за лечение.

При пациентите на лечение с тимолол се наблюдава ранно изсветляване на повърхностната компонента, обикновено в рамките на първите дни/седмици от лечението, което се дължи на вазоконстрикция на съдовете. Това се наблюдава и в нашето проучване, като се регистрира най-значително понижаване на HASI с 25% през първите 4 седмици от лечението. Някои родители съобщават за подобрене в рамките на няколко дни от лечението, което съответства на съобщения в литературата и на очаквания вазоконстриктивен ефект.

Вазоконстрикцията обикновено се последва от блокиране на проангиогенни фактори (VEGF, bFGF, MMP-2, and MMP-9), което ограничава растежа на хемангиома. Дългосрочните ефекти на  $\beta$ -блокери са резултат от индуциране на апоптоза в ендотелните клетки, което се медира предилекционно чрез  $\beta_2$ -рецепторите. При спонтанно обратно развитие са описани сходни механизми, които обаче се появяват в по-късен етап - понижаване на VEGF и bFGF, както в самия хемангиом, така и в кръвта на пациента. За разлика от апоптозата при лечение с  $\beta$ -блокери, обаче, T. Itinteang и съвт. показват, че хемангиомните ендотелни клетки претърпяват спонтанна диференциация към адипоцити, което корелира със загуба на експресия на Pref-1. С това се обяснява и забавената спонтанна инволюция, остатъчната съединителна и мастна тъкан и по-лошия козметичен дефект.

Нашето проучване е първото по рода си в Р. България с приложение на локална терапия за хемангиоми в детска възраст, като нашите наблюдения и резултати потвърждават публикувани проучвания от различни държави. В края на 6-месечния период на проследяване се наблюдава 79,3% намаление на HASI в групата на лечение с тимолол малеат, в сравнение с 41,3% в контролната група, което се обяснява с естествената спонтанна инволюция на хемангиомите. В групата на деца с хемангиоми, след 6-месечен период на лечение/проследяване, при 48 (25,3%) хемангиома има пълно обратно развитие, в сравнение с 2 (9%) в контролната група. Сходни резултати са описани от рандомизирано проучване при 41 деца на средна възраст 9 седмици, 19 на тимолол 0,5% гел и 22 на плацебо (17 в края на проучването), при които е наблюдавано пълно обратно развитие се наблюдавано при 36,8% от децата на лечение с локален тимолол и 1 (4,5%) дете в групата на плацебо. Други проучвания показват сходна тенденция за

бързо обратно развитие, минимални остатъчни козметични и функционални изменения и намален риск от улцерации и вторична инфекция с последващо цикатризиране.

Лечението с тимолол в нашата изследвана група показва по-висока ефективност при плакатните лезии спрямо нодуларните и през фазата на пролиферация спрямо фазата на инволюция. В литературата се съобщава, че по-тънките повърхностни хемангиоми се повлияват по-добре от лечение с локален тимолол (89) и лечението на такива лезии е свързано с по-ниска системна концентрация, в сравнение с по-дебелите/нодуларни хемангиоми при едно и също приложено количество. Една от хипотезите е, че това е резултат от дифузия на  $\beta$ -блокера в капилярите, като по-голямото количество съдове води до по-голяма системна абсорбция с по-голяма локална загуба на лекарството. Може да се спекулира, обаче, че лекарството не достига в дълбочина, достатъчна за повлияване на по-дълбоките съдове и това забавя лечението.

За всички хемангиоми включени в проучването, ние наблюдавахме подобрение на 12-та и 24-та седмица от началото на лечението. След първоначалното избледняване на цвета и преминаване от ярко червен до матово червен цвят и промяна на консистенцията от напрегната до мека, промяната в цвета се развива по различен модел с постепенно отграничаване на зони на регресия до достигане на пълно обратно развитие на лезиите с или без остатъчни изменения.

В нашето проучване са включени и деца с големи хемангиоми и хемангиоми на лигавицата/полулигавицата, които покриват индикациите за системно лечение. Въпреки че в тези случаи се налага по-продължително лечение и по-стриктно проследяване поради риска от абсорбция на по-голямо количество медикамент, локалният тимолол малеат може да се прилага при тези групи при противопоказания за системно лечение или отказ от страна на родителите за системно лечение. При по-големи хемангиоми лечението може да продължи 12-18 месеца.

Тимолол малеат има добър профил на безопасност, въпреки значителната системна абсорбция, дори при приложение на пренебрежимо ниски дози. Очакваните нежелани реакции са предимно резултат от  $\beta$ -адренергична блокада и включват брадикардия, хипотония, хипогликемия, промени на съня и иритация на мястото на



приложение. В. А. Drolet и съавт. установяват системна бионаличност на тимолол при 93% от 76 изследвани деца след приложение на една до две капки дневно на 0,5% разтвор на тимолол (97). Въпреки че при 80% плазмената концентрацията е  $>0,2$  ng/mL, концентрация при която се очаква системен ефект на  $\beta$ -блокада при възрастни, при децата не са наблюдавани странични ефекти или ефекти от блокиране на  $\beta$ -адренергичните рецептори, с изключение на един случай на асимптоматична брадикардия при концентрация на тимолол в кръвта 0,79 ng/ml.

J. Borok и съавт. също показват значителна системна абсорбция на тимолол малеат средно 3,45 часа след приложение на доза след две седмици на лечение при 24 деца. Интересното в това проучване е, че се наблюдава статистически значима връзка с приложената доза на килограм телесно тегло. Подобно на останалите проучвания, наличието на тимолол в кръвта не корелира с клинична изява на нежелани реакции.

Сигнификантна брадикардия е регистрирана при 4 деца (от 22 включени в проучването) с Холтер проследяване след приложение на тимолол. При две от децата епизодите са кратки и асимптоматични, без времева връзка с локалното лечение. Само две от децата са със симптоматични епизоди на брадикардия, като и двете са родени преждевременно и са били с телесно тегло под 2 500 гр при инициране на лечението с доза, по-висока от средната за изследваната група.

При проучванията за ефикасност също не се съобщават сигнификантни странични ефекти и прекъсване на лечението поради развитие на нежелани реакции.

В нашето проучване не е включено проследяване на кръвни проби за бионаличност на тимолол. Преди предписване на лечение с тимолол, е давана подробна информация на родителите за възможните странични ефекти от лечението в резултат на системна абсорбция и в резултат на локален афект. На родителите е обяснено как да познават признаците на брадикардия, хипотония и хипогликемия. Няма съобщения от родителите за нежелани реакции, свързани с лечението или за неестествени симптоми и признаци при детето или промяна в поведението. Лечението не е прекъснато при нито един участник в проучването поради развитие на странични реакции.

В нашата проучвана група, при децата на предшестващо лечение със системен пропранолол не е регистрирано значително понижаване на HASI, което може да се обясни с етапа на инволюция. При повечето деца остатъчните лезии са почти напълно изчезнали след 6-месечен период на локално лечение след системно лечение с пропранолол. В допълнение, при нито едно от включените 14 деца не е наблюдаван rebound феномен на хемангиомите след спиране на системния пропранолол и преминаване на локална терапия. Нашите наблюдения съответстват на съобщения в литературата, въпреки че броят на проучвания със схема на транзичия от системно към локално лечение е ограничен. D. B. Mannschreck и съавт. анализират 30 деца на системна терапия с пропранолол и последваща терапия с локален тимолол. При тях лечението с пропранолол е започнато на средна възраст 3,9 месеца и е продължило средно 7,5 месеца, значително по-кратка продължителност от необходимата продължителност за групата на лечение само с пропранолол (9,7 месеца). При тези деца, локалното лечение с тимолол малеат е включено едновременно с намаляване на дозата на пропранолол и не е наблюдаван рецидив на хемангиома, налагащ повторно инициране на пропранолол.

В литературата има данни за тимолол малеат и като продължение на системна терапия с други  $\beta$ -блокери. Z.L. Zhao и съавт. прилагат локален тимолол при 41 деца с остатъчни телангиестазии и повърхностни съдове след лечение с атенолол. При 33 деца се наблюдава задоволителна регресия с локално лечение, а при останалите 9 е приложена лазерна терапи след незадоволителни резултати от едномесечно локално лечение.

Спирането на системна терапия и преминаването към последващо локално лечение трябва да се направи внимателно и да се съобрази с тежестта на хемангиома, наличието на дълбока компонента и системните ефекти от лечението с пропранолол. Тимолол малеат не пенетрира достатъчно дълбоко, за да повлияе на дълбоките съдове и да предотврати рецидив на дълбоки хемангиоми, но може да повлияе повърхностните съдове. Тимолол малеат може да се използва и като алтернатива на пропранолол при развитие на странични ефекти, които налагат спиране на системното лечение.

Дозирането на тимолол малеат не е стандартизирано в световен мащаб. Това се дължи на сравнително скорошното му въвеждане в практиката и на липсата на регистрация на продукта с индикация за лечение на хемангиоми. Честотата на приложение и дозата варират в различни проучвания и съобщения от клиничната практика, като най-често лечението се прилага веднъж или два пъти дневно, по 1-2 капки, с или без оклузия. Тимолол малеат е оценен като сравнително безопасен за родени около термин кърмачета в доза по-ниска от 0,2 мг/кг/дневно в едно проучване, но други автори съветват лечението да се придържа към две капки дневно. Количеството тимолол, обаче, може да варира при различно притискане на контейнера за капки въпреки че се приема, че една капка от 0,5% разтвор съдържа 0,25 мг тимолол. В проучване от 2017 година, са включени 5 доброволци, които са изстискали по една капка разтвор на тимолол от 8 контейнера за капки, като това е повторено три пъти. Наблюдавана е статистически значима разлика в отделеното количество тимолол между отделните участници, както и при един и същ участник при трикратно изпълнение на експеримента.

#### **6.4. Проучване за ефикасността и безопасността на тимолол малеат 1% емулсия/гел**

Липсата на препарат, съдържащ тимолол малеат, специфично разработен и одобрен за кожно приложение, налага употребата на препарати за очно приложение, които не винаги са подходяща форма за епикутанно приложение с оптимална абсорбция и стабилно отделяне на лекарството. В това пилотно проучване е използвано новосъздадено лекарствено средство съдържащо тимолол малеат в концентрация 1% с вехикулум емулгел. Проучването е отворено, несравнително и нерандомизирано, за да се оцени ефективността и профила на безопасност и да се определят параметри за последващи проучвания.

Емулгелът представлява комбинация на емулсия (масло/вода или вода/масло) с желиращ агент. Той е тиксотропен, лесен за приложение, разнася се лесно, има по-дълъг срок на годност и е по-приятен за приложение от пациентите. Емулгелът има по-добра стабилност от повечето останали форми за кожно приложение (крем, маз и пудра) и осигурява постепенно контролирано отделяне на лекарството, което подобрява

експозицията, особено при лекарства с по-кратък полу-живот и тесен терапевтичен прозорец. Като странични ефекти на вехикулума могат да се наблюдават иритативни и алергични реакции.

Нашето проучване показва изключително добра поносимост, ефективност и безопасност при приложение на тимолол малеат 1% емулгел, като резултатите са сравними с резултатите при приложение на тимолол малеат 1% капков разтвор за очно приложение. При нито едно от децата не са наблюдавани странични ефекти въпреки по-високата концентрация. Това може да се дължи на по-постепенното освобождаване на активното лекарствено вещество при използване на емулгела. Въпреки това, проучването не включва определяне на плазмени нива или нива в урината на тимолол малеат. Като ограничение на проучването е малкият брой пациенти, взели участие, но препаратът показва задоволителни резултати за планиране на бъдещи проучвания.

Въз основа на резултатите от нашите проучвания и клиничния опит с пациенти, проследявани за лечение на хемангиоми с различна клинична тежест и в различна фаза на развитие, както и според данните от световната литература, ние изготвихме критерии за приложение на тимолол малеат при хемангиоми в кърмаческа и детска възраст (Таблица 9).

МЯСТО НА ТИМОЛОЛ В СХЕМАТА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМАНГИОМИ В КЪРМАЧЕСКА И ДЕТСКА ВЪЗРАСТ	
<b>НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ</b>	<p>0,25% гел/капки - два до четири пъти дневно със започване веднъж дневно и постепенно повишаване на дозата</p> <p>0,5% капки – два до три пъти дневно със започване веднъж дневно и постепенно повишаване на дозата*</p> <p>1% крем - два до три пъти дневно със започване веднъж дневно и постепенно повишаване на дозата</p>
<b>ПОКАЗАНИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ</b>	- Първа линия на лечение за малки хемангиоми в козметично чувствителни зони и хемангиоми с риск за улцерация, които не са показани за системно лечение.

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Продължение на лечението след системна терапия.</li><li>- Заедно със системен пропранолол с очаквано синергично действие и скъсяване на лечението.</li><li>- Лечение на големи хемангиоми при нежелание на родителите или противопоказания за системно лечение.</li></ul>
<b>ПРОСЛЕДЯВАНЕ</b>	<p><b><u>При малки хемангиоми във фаза на пролиферация:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- На 2-ра, 4-та и 6-та седмица за оценка на ефективността и необходимостта от системно лечение</li><li>- На всеки 2 месеца след това за оценка на ефективността</li></ul> <p><b><u>При малки хемангиоми във фаза на инволюция:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- На 4-та седмица за оценка на ефективността</li><li>- На всеки 2 месеца след това за оценка на ефективността</li></ul> <p><b><u>При големи хемангиоми във фаза на пролиферация:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- На 2-ра, 4-та и 6-та седмица за оценка на ефективността и необходимостта от системно лечение</li><li>- На всеки 4 седмици след това за оценка на ефективността</li></ul> <p><b><u>При големи хемангиоми във фаза на инволюция:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- На 4-та седмица за оценка на ефективността и необходимостта от системно лечение</li><li>- На всеки 2 месеца след това за оценка на ефективността</li></ul> <p><b><u>Като продължение на лечение със системен пропранолол:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- На 2-ра, 4-та и 6-та седмица за оценка на ефективността и вероятен рецидив</li><li>- На всеки 2 месеца след това за оценка на ефективността</li></ul>

<b>ПРОДЪЛЖИТЕЛНО СТ НА ЛЕЧЕНИЕТО</b>	6-12 месеца в зависимост от повлияването
<b>ДОПЪЛНИТЕЛНИ ПРЕПОРЪКИ</b>	<p><b>**при необходимост може да продължи и по-дълго, но се очаква минимална полза в хода на очакваното естествено обратно развитие)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Прекъсване на лечението <i>по време на фебрилен епизод или системно заболяване в активна фаза</i> (инфекциозно или инфламаторно).</li> <li>✓ <i>При недоносените деца и деца с телесно тегло под 2500гр при раждането, при започване и в хода на лечението се препоръчва строго проследяване на кръвното налягане и сърдечната честота, на телесната температура и за признаци на хипогликемия.</i></li> <li>✓ При наличие на фамилна анамнеза за псориазис, да се прецени съотношението полза/риск при прилагане на локален тимолол.</li> </ul>

**Таблица 9. Място на тимолол в схемата на лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст: индикации, проследяване и продължителност на лечението**

\*Всяка капка тимолол 0,5% (0.05 mL) съдържа 0,25 mg тимолол

### **6.5. Проучване за оценка на възприятието на родителите за психо-социалния ефект на детските хемангиоми върху качеството на живот на семейството**

Ефектът на заболяванията върху качеството на живот е тема на много проучвания през последните години, тъй като все повече се признават психо-социалните ефекти при пациентите във всеки раздел от медицината. За дерматологичните заболявания психо-социалната тежест е по-висока поради видимата изява и експозиция в обществото. А. У. Finlay и G. K. Khan създават през 1994 г. индекс на качеството на живот в дерматологията (DLQI), който е количествен, лесно приложим, практически метод за отчитане влиянието на различните дерматози върху качеството на живот на болните през последната

изминала седмица. DLQI е удобен както за клиничната практика, така и в научно-изследователската дейност, но отчита само ефекта на заболяването върху самия пациент и не е приложим за оценка на ефекта на даденото заболяване върху останалите членове на семейството. Световната здравна организация използва концепцията за „товар на заболяването“ (burden of disease) от 1990 година за глобално събиране и оценка на здравна информация.

Детските хемангиоми имат дългосрочен ефект върху живота на семейството. В ранните фази на развитие, родителите трябва да се справят с въпроси за вина и притеснение дали ще се наложи лечение и какви ще са остатъчните козметични дефекти, когато детето порастне. Решението за започване на системно лечение с потенциално сериозни странични ефекти, системното проследяване и честите посещения при лекар, както и асоциираната цена често притесняват родителите на деца, при които се налага лечение. Остатъчните козметични дефекти и деформации оказват неблагоприятен психологичен ефект, както върху родителите, така и върху подрастващите деца. Въпреки това, данните в литературата за оценка на тези ефекти са ограничени.

J. L. Тапнер и съавт. провеждат интервюта с родители на 25 деца на възраст от 8 месеца до 5 години с хемангиоми на лицето с размер над 1 см. Интервюто е организирано в четири отделни направления: емоции и адаптация на родителите, опит при социални взаимодействия, проблеми при взаимодействието дете-родител и удовлетвореност/неудовлетвореност от лечението. Резултатите показват чувство на отричане, страх, стигма и неприемане от другите членове на семейството.

За по-добра оценка на цялостното влияние на хемангиомите върху семейството, включително психо-социалното влияние върху отделните членове на семейството, са създадени и валидирани два основни инструмента: Hemangioma Family Burden и Quality-of-Life Instrument for Infantile Hemangiomas.

Hemangioma Family Burden (HFB) или въпросник „Влияние на хемангиома върху качеството на живот на семейството“ е предназначен за попълване от един от родителите и представя цялостния ефект върху качеството на живот в семейства, в които има деца с хемангиоми. Въпросникът обхваща шест различни направления,

характеризиращи психо-социални функции от ежедневиия живот: семеен живот, връзки и работа, емоции и чувства, психология, лечение и общо повлияване (психологичен ефект, сексуалност, финансово влияние). Международно проучване при 639 деца и техните семейства показва, че степента на повлияването и товарът за семейството се повишават с повишаване на тежестта на хемангиома ( $p < 0.001$ ) и са по-високи при локализация в областта на главата и шията и при висцералните хемангиоми.

В нашето проучване участват 48 семейства и получените резултати напълно подкрепят концепцията за значим ефект на хемангиомите върху психо-социалните функции от ежедневиия живот на пациентите и техните родители. Общият скор е статистически значимо по-висок при семействата, чиито деца имат хемангиоми в областта на главата и шията (видими за околните) и семействата, чийто деца са с хемангиоми в областта на крайниците и тялото. Статистически значима разлика се наблюдава и в зависимост от размера на хемангиома. Въпреки че тежестта не е сравнима с тежестта на атопичния дерматит, наличието на хемангиом във видимите области на тялото определено променя качеството на живот на семейството.



## **VII. ИЗВОДИ**

1. В българската популация като рискови фактори за развитие на хемангиоми се идентифицират: женски пол, недоносеност, ниско телесно тегло при раждането, проблеми по време на бременността и плацентарни аномалии.

2. В българската популация не откриваме асоциация на поява на хемангиоми и използване на методи за асистирана репродукция, диагностични процедури по време на бременността (амниоцентеза и хорионбиопсия), прием на токолитици, заболяване на майката, тютюнопушене, многоплодна бременност и метод на израждане.

3. Локалното лечение на хемангиоми с тимолол малеат е ефективно за намаляване размера на хемангиома и ускоряване на процеса на обратно развитие. При активно лечение с тимолол се намалява риска от изразен козметичен дефект и остатъчни промени, както и риска от улцерация и вторична инфекция.

4. Локалното лечение с тимолол малеат, последващо системно лечение с пропранолол е ефективен метод за понижаване на риска от рецидив след спиране на системното лечение.

5. Тимолол малеат има добър профил на безопасност с минимален риск от нежелани реакции, предимно при недоносени кърмачета и деца с ниско телесно тегло при раждане и при инициране на лечението.

6. При деца с подлежащи сърдечно-съдови проблеми и състояния, асоциирани с бронхоспазъм, както и при недоносени кърмачета и такива с ниско телесно тегло, тимолол малеат трябва да се титрира постепенно и при строго проследяване, поради вероятността за значителна системна абсорбция.

7. Хемангиомите при деца, и по-специално тези с голям размер и разположени в областта на главата и шията, оказват ефект върху психо-социалните функции от ежедневиия живот при пациентите и техните родители.

## **VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **1. Оригинални**

- 1.1 За първи път в Република България е оценена честотата на пренаталните и перинатални провокиращи етиологични фактори за развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст за българската популация.
- 1.2 За първи път в Република България е въведена иновативна терапия за локално лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст с тимолол малеат, и е проведено проучване за ефикасността и безопасността на това лечение.
- 1.3 За първи път в Република България е предложена схема за локално лечение на хемангиоми и е определено мястото на локален тимолол малеат в схемата за лечение на хемангиоми.
- 1.4 За първи път в Република България е проучена тежестта на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст върху качеството на живот на семейството и влиянието върху родителите
- 1.5 За първи път в Република България се въвежда ново създаден препарат за лечение на хемангиоми - тимолол малеат 1% емулгел.

### **2. Научно-теоретични**

- 2.1. Създадена е скала за оценка на тежестта на хемангиома, по която да се определя избора на лечение и да се проследят ефикасността на избрания метод и необходимостта от промяна на лечението.
- 2.2 За първи път в Република България е изготвен формуляр за стандартизирано регистриране на деца с хемангиоми в кърмаческа и детска възраст, което ще улесни създаването на база данни за Република България.

### **3. Научно-практически и потвърдителни**

- 3.1. Изготвен е диагностичен алгоритъм за поведение при различни типове хемангиоми спрямо размер, брой и анатомична локализация.
- 3.2. На базата на собствени проучвания е направен анализ на факторите, асоциирани с развитие на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст и данните са съпоставени с данните от световната литература.
- 3.3. На базата на собствени проучвания е потвърден благоприятният профил на ефикасност и безопасност на локално приложен тимолол малеат при деца с хемангиоми.
- 3.4. На базата на собствени проучвания е потвърдено, в съответствие с тенденцията в световен мащаб, че детските хемангиоми оказват значимо влияние върху живота на семейството и върху психологическото състояние на родителите.

## **IX. НАУЧНИ ТРУДОВЕ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА**

### **I. Публикации в международни научни списания**

1. **Semkova K**, Kazandjieva J. Reaching a consensus on scoring instruments for infantile hemangioma: are we there yet? *Int J Dermatol.* 2016; 55: e417-418.
2. **Semkova K**, Kazandjieva J, Kadurina M, Tsankov N. Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), an instrument for evaluating infantile hemangioma: development and preliminary validation. *Int J Dermatol.* 2015; 54(4): 494-498.
3. **Semkova K**, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol.* 2013; 38: 143-146.

### **II. Публикации в български научни списания**

1. Казанджиева Ж, **Семкова К**, Пилософ В, Переновска П, Масларска М, Матеев Г, Цанков Н. Хемангиоми в кърмаческа и ранна детска възраст – диагностика и лечение. (Консенсус на българската експертна група за лечение на хемангиоми). *Дерматология и венерология.* 2017; 2: 32-46.

### **III. Презентации**

1. **Semkova K**, Gergovska M, Kazandjieva J. Haemangioma Activity and severity index. World Congress of Dermatology, Vancouver, Canada, 2015
2. **Semkova K**, Gergovska M, Kazandjieva J. Topical beta-blockers for large infantile hemangiomas as an alternative to systemic treatment. 10th EADV Spring Symposium, Cracow, 2013
3. **Semkova K**, Kazandjieva J. Development and preliminary validation of an outcome instrument for infantile haemangiomas – the Haemangioma Activity and Severity Index (HASI). 21<sup>st</sup> EADV Congress, Prague, 2012
4. **Semkova K**, Kazandjieva J. Timolol maleate for infantile haemangiomas: preliminary results of an open label, prospective study. 19<sup>th</sup> International Workshop on Vascular anomalies, Malmo, Sweden, 2012

5. Kadurina M, **Semkova K**, Shef A, Kazandjieva J. Treatment of uncomplicated infantile haemangiomas - topical beta-blockers, lasers or a wait-and-see approach. What works best? 9<sup>th</sup> EADV Spring Symposium, Verona, 2012
6. **Semkova K**, Kazandjieva J. Topical treatment of infantile hemangiomas with the beta-blocker timolol maleate. Report of three cases. AAD 70<sup>th</sup> annual meeting, San Diego, 2012
7. **Semkova K**, Kazandjieva J. Treatment of infantile hemangiomas with topical timolol gel. Junior Member Session, 20<sup>th</sup> EADV Congress, Lisbon, 2011.
8. **Semkova K**, Kazandjieva J. Topical timolol for treatment of infantile haemangiomas: a prospective study. 26<sup>th</sup> BSPD Annual Symposium, Nottingham, UK, 2011
9. **Semkova K**, Kazandjieva J, Marina S. Topical treatment of Infantile hemangiomas with timolol maleate. Sofia Dermatological Days, 2011
10. **Semkova K**, Nikolova A, Kazandjieva J. Propranolol for treatment of infantile hemangiomas. 12<sup>th</sup> National Congress for GPs and pediatricians, 2011.