

Мініінвазивний спосіб лікування лімфатичних мальформацій у дітей



Д.Ю. Кривченя, І.М. Бензар

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Мета дослідження — визначення ефективності та безпечності мініінвазивного способу лікування лімфатичних мальформацій (ЛМ) у дітей з використанням препарату ОК-432.

Матеріали та методи. 20 пацієнтів із ЛМ проліковано із застосуванням мінімально інвазивного способу завдяки препарату ОК-432 в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця протягом періоду січень 2011 р. — червень 2012 р. Лікування полягало в здійсненні пункції кістки, аспірації вмісту та введенні в порожнину препарату ОК-432. Доза препарату під час кожної маніпуляції складала 1—2 КЕ (0,01—0,02 мг), інтервал між процедурами — 2—6 міс. Результат лікування оцінювали за даними радіологічного дослідження у відсотках зменшення об'єму ЛМ: відмінний (90—100 % зменшення в об'ємі), добрий (60—89 %), задовільний (20—59 %) та відсутній (0—19 %).

Результати та обговорення. У 16 дітей попереднє лікування не проводили, 4 хворим раніше виконували оперативне втручання, електрокоагуляцію або кріодеструкцію. Найкращі результати отримано у пацієнтів із макрокістозною формою ЛМ (з повною регресією у 9 (90 %) пацієнтів та доброю в 1 (10 %) дитини). У 4 (80 %) із 5 пацієнтів із змішаною макро- та мікрокістозною формою відповідь на лікування була доброю. Не отримано видимого результату лікування в дітей із мікрокістозними формами ЛМ після попередніх втручань. Побічна дія на введення препарату (шкірна алергічна реакція) виникла в 1 пацієнта.

Висновки. Використання мініінвазивного способу локального введення препарату ОК-432 ефективне, безпечне і просте при лікуванні ЛМ складних анатомічних локалізацій, особливо макрокістозних форм. Попередні лікувальні втручання можуть зменшити ефект від застосування препарату ОК-432.

Ключові слова: лімфатичні мальформації, лімфангіома, мініінвазивне лікування, препарат ОК-432.

Судинні аномалії, які розподіляють на судинні пухлини і судинні мальформації, — це результат порушення васкулогенезу, ангиогенезу і лімфангіогенезу [3, 10]. Лімфатичні мальформації (ЛМ) — це вроджені скупчення аномальних судинних структур із нормальним ендотелієм та без ознак проліферації [2, 7].

Частота ЛМ складає від 1 на 6000 до 1 на 16000 живих новонароджених [1, 8]. Приблизно 75 % ЛМ локалізуються в ділянці голови і шиї, вони можуть поширюватися в середостіння, нерідко уражаються гортань, глотка, язик, що може призвести до зміщення

Стаття надійшла до редакції 20 вересня 2012 р.

Кривченя Данило Юліанович, д. мед. н. проф. кафедри дитячої хірургії
01135, м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-59-06

і компресії дихальних шляхів, стравоходу та спричинити, окрім косметичної вади, респіраторні розлади, порушення ковтання [5].

Хоча хірургічне втручання супроводжується ускладненнями у 12—33 % та рецидивами у 15—53 % випадків, цей метод залишається головним у лікуванні ЛМ [12]. Незадовільні результати оперативного видалення ЛМ, які локалізуються у критичних анатомічних ділянках, спонукали до пошуку нових способів лікування. Ідея локального введення склерозувальних речовин не нова. Помічено, що запалення ЛМ призводить до зменшення її розмірів або навіть зникнення [8]. Перший випадок використання склерозувальних речовин для лікування ЛМ описано у 1933 р., у подальшому запропоновано використання різних середників для введення в порожнину ЛМ: етанолу, декстрази, тріамцинолону, блеоміцину [14, 16]. Ці речовини проникали крізь тонку оболонку кіст і спричиняли перифокальне запалення, що робило наступне хірургічне втручання складнішим через виражений рубцевий процес. При застосуванні блеоміцину добрий і відмінний результат описують у понад 80 % пацієнтів, проте важка побічна дія — фіброз легень — обмежує його використання в педіатричній практиці [6, 9].

Перші результати використання препарату ОК-432 (Picibanil, Chugai Pharmaceutical Co., Токіо, Японія) для лікування ЛМ опубліковано у 1987 р. Автори наголосили на відмінних результатах із мінімальними побічними ефектами процедури [11]. ОК-432 — препарат, ліофілізований низько вірулентним *Streptococcus pyogenes* групи А, інкубований з пеніциліном. Препарат розроблено в Японії у 1960-ті роки для адьювантної терапії раку шлунка і первинного раку легень. Згодом виявили його високу ефективність при плевродезі у випадку злоякісного ураження плеври. Грунтуючись на цих спостереженнях, Ogita зі співавт. запропонували локальне введення препарату ОК-432 як безпечний і ефективний метод для лікування ЛМ у дорослих і дітей. Уперше в Україні цю методику розпочато в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця на базі Національної спеціалізованої дитячої лікарні «Охматдит» у листопаді 2010 р. Це також перше використання методики у країнах пострадянського простору.

Мета дослідження — визначення ефективності та безпечності мініінвазивного способу лікування лімфатичних мальформацій у дітей з використанням препарату ОК-432.

Матеріали та методи

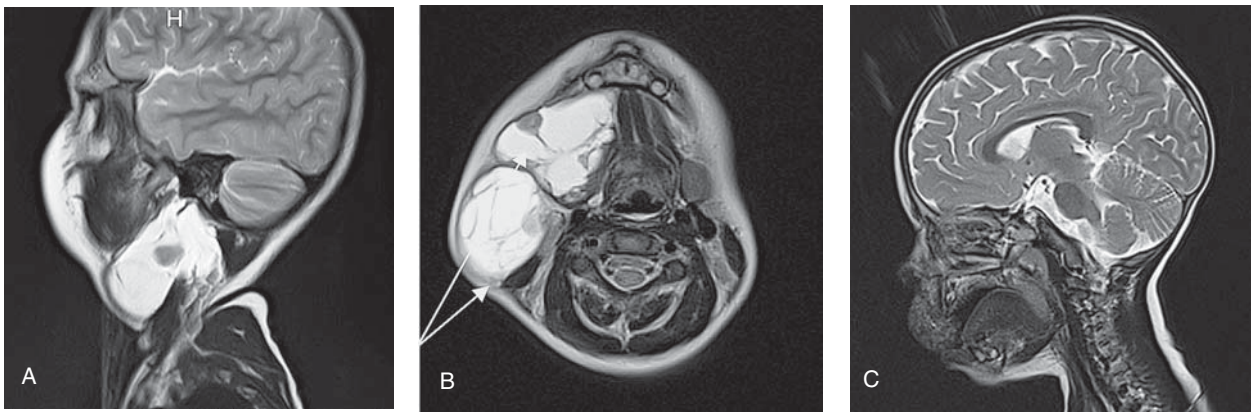
Протягом січня 2011 р. — червня 2012 р. на базі Національної спеціалізованої дитячої лікарні «Охматдит» та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця мінімально інвазивний спосіб лікування ЛМ використали у 20 пацієнтів. Вік дітей на момент початку лікування складав від 6 міс до 16 років, із них до 1 року — 5 (25 %) дітей, віком від 1 до 3 років — 11 (55 %) па-

цієнтів, старше 3 років — 4 (20 %). ЛМ локалізувалися в ділянці дна ротової порожнини, крилопіднебінної ямки (n = 2), передньо-бокової поверхні ший і дна ротової порожнини (n = 2), задньо-бокової поверхні ший (n = 2), передньо-бокової поверхні ший (n = 3), над- і підключичної ділянки (n = 5), ший і верхнього середостіння (n = 1), привушної ділянки (n = 2), верхньої губи (n = 1), м'яких тканин обличчя і параорбітальної ділянки (n = 1). Хлопчиків було 14, дівчаток — 6. Діагноз визначали на основі клінічних симптомів, ультразвукового дослідження (УЗД) з доплерометрією та магнітно-резонансною томографією (МРТ). Обстеження перед початком лікування включало: збір анамнезу та фізикальне обстеження із визначенням стадії процесу, фотографування, аналіз сечі, електрокардіограму (ЕКГ), аналіз крові (лейкоцити, гематокрит, тромбоцити, ШОЕ, сечовина, креатинін, лужна фосфатаза, АСТ, АЛТ, білірубін). Такий же об'єм лабораторних досліджень та УЗ-контроль проводили через 14 днів, 1, 2 і 6 міс після кожної маніпуляції. Процедура проводилась під загальним наркозом у дітей молодшого віку, в 1 дівчинки 16 років її виконано під місцевим знеболенням. Методика виконання маніпуляції: у порожнину ідентифікованої кісти (за даними УЗД та МРТ) вводили венозний катетер розміром 18—20 G, аспірували максимально можливий об'єм рідини та вводили препарат ОК-432. Дисперсний порошок розчиняли у фізіологічному розчині, максимальна доза для однієї сесії складала 0,2 мг в розведенні 0,1—0,01 мг/см³ (залежно від розміру кісти). Інтервал між втручаннями визначали індивідуально — від 2 до 6 міс. Термін перебування пацієнтів у стаціонарі після кожної маніпуляції — в середньому 1,5 доби. Телефонна підтримка індивідуально кожного пацієнта здійснювалась через 24 год, 3—5 та 14 днів після виписки зі стаціонару. Батьки амбулаторно вели щоденник протягом 20 днів після кожної сесії ін'єкцій, у якому записували відомості про щоденну температуру, біль, еритему, набряк.

Результат лікування оцінювали у відсотках зменшення об'єму ЛМ не раніше ніж через 3 міс після останньої сесії: відмінний (90—100 % зменшення в об'ємі), добрий (60—89 %), задовільний (20—59 %) та відсутній (0—19 %). Максимальний термін спостереження після завершення лікування — 1 рік 9 міс, мінімальний — 4 міс.

Результати та обговорення

ЛМ — вроджена вада, проте лише частину діагностують при народженні, до 90 % ЛМ виявляються протягом перших двох років життя дитини [1, 12]. Клінічні вияви захворювання у 12 (60 %) пацієнтів у цьому дослідженні встановлено при народженні, у перші 2 роки життя — у 18 (90 %) хворих, пізніше 2-річного віку — у 2 (10 %) дітей. Обструкція верхніх дихальних шляхів ускладнила перебіг захворювання у 2 (10 %) дітей, косметичні дефекти наявні в усіх пацієнтів, яким про-



■ **Рис. 1.** МРТ (режим T2) пацієнтів із ЛМ голови та шиї
А — макрокістозна форма, В — змішана форма, С — мікрокістозна форма.

■ **Т а б л и ц я**
Результати лікування дітей із ЛМ з використанням мініінвазивного способу локального введення препарату ОК-432

Форма ЛМ Результат лікування	Макро- кістозна		Мікро- кістозна		Змішана	
	первинна	рецидив	первинна	рецидив	первинна	рецидив
Відмінний (90—100 %)	9	—	—	—	—	—
Добрий (60—89 %)	1	—	—	—	5	1
Задовільний (20—59 %)	—	—	—	1	1	—
Відсутній (0—19 %)	—	—	—	2	—	—
Всього	10	—	—	3	6	1

водили лікування, — 20 (100 %) хворих, також спостерігалась транзиторна дизфагія з необхідністю зондового годування понад 2 тижні у 3 (15 %) пацієнтів та порушення артикуляції мови — у 2 (10 %).

Для визначення діагнозу, форми захворювання та анатомічного поширення усім пацієнтам проведено МРТ. Окремі автори обмежуються лише УЗД перед початком лікування [12], проте воно оптимальне при поверхневої локалізації і має певні обмеження в разі поширення процесу в середостіння, навколо дихальних шляхів [9]. МРТ — найоб'єктивніший метод діагностики судинних мальформацій, який дає змогу оцінити структуру новоутворення, межі його поширення та виявити можливий компонент зі швидким потоком крові (рис. 1 А, С) [13]. Недостатній об'єм обстеження перед початком лікування може бути причиною помилкового діагнозу та важких ускладнень [15]. УЗД проводили безпосередньо перед виконанням або під час процедури та для динамічного спостереження. У 3 пацієнтів із складною анатомічною локалізацією і значною площею поширення процесу МРТ виконували перед кожною процедурою. За результатами МРТ ЛМ розподіляли на

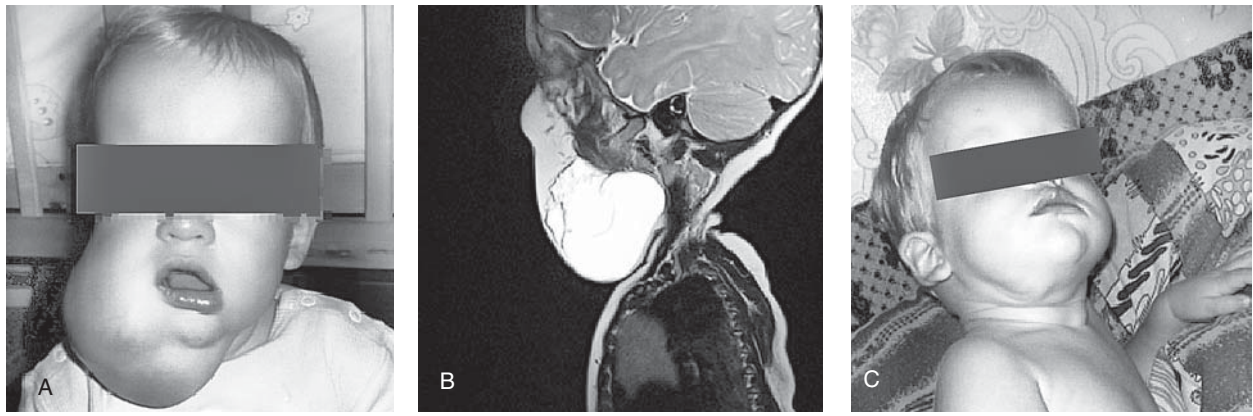
макрокістозні (утворені кістами, діаметр яких перевищує 2 см³), мікрокістозні (утворені кістами діаметром менше 2 см³) та змішані (у яких мікрокістозний компонент перевищував 50 %) [15] (рис. 1).

За результатами МРТ виокремили три клінічні групи пацієнтів: 1 група (із макрокістозною формою) — 10 (50 %) дітей, 2 група (із мікрокістозною формою) — 3 (15 %) хворих, 3 група (зі змішаною формою) — 7 (35 %). У 16 (80 %) пацієнтів попередні лікувальні маніпуляції не проводили, у 3 (15 %) дітей ЛМ рецидивували після хірургічного видалення, в 1 пацієнта рецидив настав після повторних сеансів електрокоагуляції та кріодеструкції.

Пацієнтам усіх трьох клінічних груп проводили лікування з використанням препарату ОК-432, який вводили безпосередньо в осередок ураження.

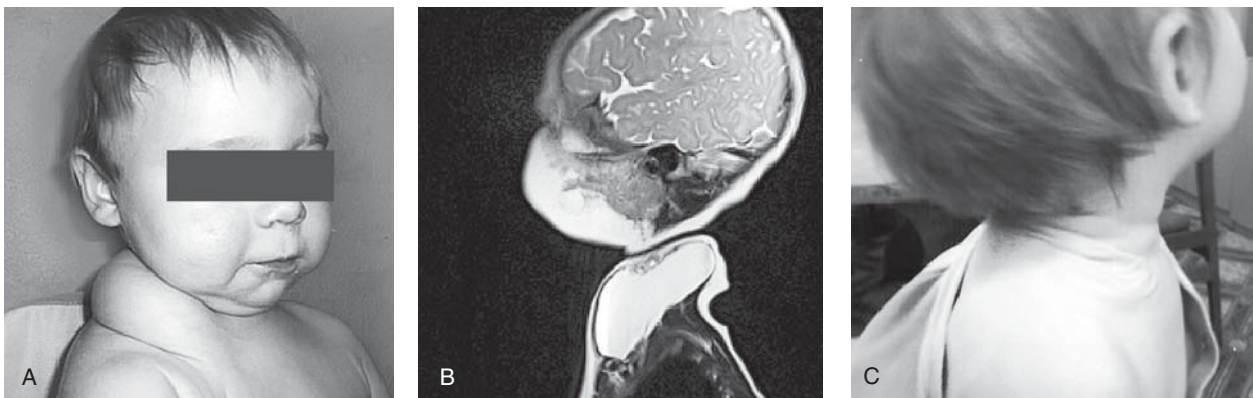
Як видно з таблиці, найкращі результати отримано в пацієнтів першої клінічної групи (у 9 — відмінний результат, в 1 — добрий), у яких новоутворення зменшилось у розмірах на 80—100 %. При змішаній формі ЛМ серед 7 пацієнтів добрий результат помічено у 5 дітей (ЛМ зменшилась в об'ємі на 60—70 %) та задовільний результат (зменшення розмірів приблизно на 50 %) — у 2 хворих, одному з яких попередньо виконували оперативне втручання. Практично відсутній результат лікування у 2 пацієнтів із мікрокістозними формами ЛМ, яким попередньо проводили неодноразові втручання, зокрема повторне оперативне видалення у хлопчика у віці 1 міс і 4 міс з ЛМ голови і шиї та численні процедури електрокоагуляції і кріодеструкції у хлопчика віком 3 роки з ураженням верхньої губи. У дівчинки 5 років, у якої проводили часткове висічення ЛМ обличчя з поширенням на параорбітальну ділянку, ЛМ зменшилась на 25 % після 2-х сесій. Зменшення ефекту від застосування препарату ОК-432 після попереднього використання інших агентів, а також хірургічного втручання описують скандинавські автори [6].

Про ефективність і безпечність препарату ОК-432 для лікування ЛМ зазначено у багатьох публікаціях зарубіжних авторів [1, 4]. У найбільшому рандомізо-



■ **Рис. 2.** Хлопчик Я. з ЛМ голови і шиї змішаної форми

А — вигляд до лікування, В — МРТ до лікування, С — через 7 міс після другої ін'єкції препарату ОК-432.



■ **Рис. 3.** Хлопчик Ш. віком 1 рік

А — вигляд до лікування, В — МРТ до лікування, С — через 4 міс після лікування.

ваному дослідженні, що охоплювало 27 педіатричних центрів у США, успішного результату досягнуто у 79 (94 %) пацієнтів із макрокістозною формою ЛМ та у 40 (63 %) зі змішаною формою ЛМ [15].

Після проведеного лікування відмінний косметичний результат отримано в усіх пацієнтів: відсутні рубцеві деформації, зникли або істотно зменшилися деформації голови і шиї, відсутні порушення функції (рис. 2).

Добрий результат лікування в пацієнтів зі змішаною формою ЛМ можна пояснити здатністю препарату проникати крізь оболонку кіст [11].

У 3 (33 %) хворих із макрокістозною формою відмінний результат отримано вже після першої процедури (рис. 3).

Ускладнення виникло в одному випадку, коли лікування довелося припинити через алергічну шкірну реакцію.

Запальна відповідь на локальне введення препарату ОК-432 складалась із гарячки, набряку,

еритеми, помірного дискомфорту та слабкості. Для купірування цих симптомів використовували нестероїдні протизапальні препарати.

Висновки

1. Лімфатичні мальформації найчастіше локалізуються в ділянці голови і шиї, навколо судинно-нервових скупчень, що ускладнює їх хірургічне видалення.

2. Використання мініінвазивного способу локального введення препарату ОК-432 ефективно, просте і безпечне для лікування лімфатичних мальформацій, котрі локалізуються в складних для хірургічного втручання ділянках.

3. Найкращий ефект отримано при лікуванні макрокістозних форм лімфатичних мальформацій, утворених кістами діаметром понад 2 см³.

4. Попередні втручання (оперативні, кріодеструкція) знижують ефективність використання препарату ОК-432.

Література

1. Acevedo J.L., Shah R.K., Brietzke S.E. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*— 2008.— Vol. 138.— P. 418—424.
2. Al-Adnani M., Williams S., Rampling D. et al. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system // *J. Clin. Pathol.*— 2006.— Vol. 59.— P. 1278—1282.
3. Brouillard P., Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations // *J. of Human Molecular Genetics.*— 2007.— Vol. 16.— Review Issue 2.— P. R140—R149.
4. Cagigal B.P., Soto A.S., Calero H., Hernandez A.V. OK-432 Therapy for Cervicofacial Lymphangioma in Adults // *J. Acta. Otorrinolaringol. Esp.*— 2007.— Vol. 58 (5).— P. 222—224.
5. Churchill P., Otal D., Pemberton J. et al. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review // *J. of Pediatric Surgery.*— 2011.— Vol. 46.— P. 912—922.
6. Claesson G., Kuylenstierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children) // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*— 2002.— Vol. 65.— P. 1—6.
7. Enjolras O., Wassef M., Chapot R. *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations.*— Hardback, 2007.— 310 p.
8. Luzzatto C., Midrio P., Tchaprassian Z., Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432 // *Arch. Dis. Child.*— 2000.— Vol. 82.— P. 316—318.
9. Mirza B., Ijaz L., Saleem M. et al. Cystic Hygroma: An Overview // *J. Cutan. Aesthet. Surg.*— 2010.— Vol. 3 (3).— P. 139—144.
10. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // *Plast. Reconstr. Surg.*— 1982.— Vol. 69.— P. 412—422.
11. Ogita S., Tsuto T., Nakamura K. et al. OK-432 Therapy for Lymphangioma in Children: Why and How Does It Work? // *J. of Pediatric Surgery.*— 1996.— Vol. 31.— P. 477—480.
12. Rautio R. Endovascular treatment of peripheral low-flow vascular malformations. Clinical, radiological and economic results.— Tampereen Yliopistopaino Oy: Juvenes Print, Tampere, 2004.— 66 p.
13. Rijswijk C.S.P., van der Linden E., van der Woude H.-J. et al. Value of Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging in Diagnosing and Classifying Peripheral Vascular Malformations // *American J. of Roentgenology.*— 2002.— Vol. 178.— P. 1181—1187.
14. Rozman Z., Thambidorai R.R., Zaleha A.M. et al. Lymphangioma: Is intralesional bleomycin sclerotherapy effective? // *Biomed. Imaging. Interv. J.*— 2011.— Vol. 7 (3).— P. 18.
15. Smith M.C., Zimmerman M.B., Burke D.K. et al. Efficacy and Safety of OK-432 Immunotherapy of Lymphatic Malformations // *J. Laryngoscope.*— 2009.— Vol. 119.— P. 107—115.
16. Wiegand S., Eivazi B., Zimmermann A.P. et al. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck // *J. Head & Neck.*— 2011.— P. 1649—1655.

Миниинвазивный способ лечения лимфатических мальформаций у детей

Д.Ю. Кривченя, І.М. Бензар

Цель исследования — определение эффективности и безопасности миниинвазивного способа лечения лимфатических мальформаций (ЛМ) у детей с использованием препарата ОК-432.

Материалы и методы. 20 пациентам с ЛМ выполнено лечение с использованием минимально инвазивного способа и препарата ОК-432 в Национальном медицинском университете имени А.А. Богомольца за период январь 2011 г. — июнь 2012 г. Лечение состояло с пунктирии кисты, аспирации содержимого и введения в ее полость препарата ОК-432. Доза препарата для проведения одной манипуляции составляла 1—2 КЕ (0,01—0,02 мг), интервал между процедурами — 2—6 мес. Результат лечения оценивали по данным радиологического исследования в процентах уменьшения объема ЛМ: отличный (90—100 % уменьшения объема), хороший (60—89 %), удовлетворительный (20—59 %) и неудовлетворительный (0—19 %).

Результаты и обсуждение. У 16 детей предварительные лечебные манипуляции не проводили, 4 пациентов ранее подвергали инвазивным методам лечения (хирургическому, электрокоагуляции или криодеструкции). Наилучшие результаты получено у пациентов с макрокистозной формой ЛМ (с полной регрессией у 9 (90 %) пациентов и хорошей у 1 ребенка). У 4 (80 %) из 5 пациентов со смешанной макро- и микрокистозной формой ЛМ результат лечения был хорошим. Не получено видимого результата у детей с микрокистозными формами ЛМ после предыдущих вмешательств. Побочный эффект лечения (кожная аллергическая реакция) возникла у 1 пациента.

Выводы. Использование минимально инвазивного способа локального введения препарата ОК-432 эффективное, простое и безопасное для лечения ЛМ сложных анатомических локализаций, особенно при макрокистозных формах. Предыдущие лечебные манипуляции могут уменьшить эффект от использования препарата ОК-432.

Ключевые слова: лимфатические мальформации, лимфангиома, миниинвазивное лечение, препарат ОК-432.

Lymphatic malformations in children: minimally invasive method of treatment

D.Yu. Kryvchenia, I.M. Benzar

The aim was to determine the efficacy and safety of the minimally invasive treatment method in children with lymphatic malformations (LM) using OK-432.

Materials and methods. 20 patients with lymphatic malformations (LM) were treated using new minimally invasive method in O.O. Bogomolets National Medical University in a period January 2011 — June 2012. The treatment included: cyst puncture, aspiration and cavity injection of OK-432. The dose for single manipulation was 1—2 KE (0,01—0,02 mg) of OK-432 with two-six month interval between procedures. Response to therapy was measured with radiologic study by percentage decline in LM and graded as complete (90—100 %), substantial (60—89 %), intermediate (20—59 %), or none (< 20 %).

Results and discussion. 16 children received OK-432 as first line treatment; four patients were treated after previous surgery, ablation or cryodestruction. Response data for macrocystic LM form were higher, with a complete response in 9 (90 %) patients and substantial - in one child; 4 of 5 patients (80 %) with mixed macrocystic-microcystic LM form had substantial response to treatment. We didn't receive any visible result in children with micro-cystic LM after previous intrusions. Side effect related to therapy (skin allergic reaction) occurred in one patient.

Conclusions. OK-432 local administration is an effective, safe, and simple treatment method for LM of difficult anatomical localization, especially for macrocystic forms. Previous treatment may impair the OK-432 effect.

Key words: lymphatic malformations, lymphangiomas, minimally invasive treatment, OK-432.