

© Д.Ю. Кривченя, І.М. Бензар, 2012

УДК: 616.423 – 007 – 053.2 – 08 : [617.51+617.53

Д.Ю. КРИВЧЕНЯ, І.М. БЕНЗАР

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра дитячої хірургії, Київ*

### ЛІКУВАННЯ ЛІМФАТИЧНИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ ГОЛОВИ І ШИЇ У ДІТЕЙ

Лімфатичні мальформації (ЛМ) голови і шиї спричинюють косметичні деформації, розлади ковтання та дихання і є складними для хірургічного видалення. Метою дослідження є визначення ефективності і безпечності застосування ОК-432 (Picibanil) для лікування ЛМ голови і шиї у дітей. Методи: 18 пацієнтів з ЛМ в ділянці голови і шиї було проліковано з використанням ОК-432 в Національному медичному університеті за період січень 2011 року – березень 2012 року. Лікування полягало у локальному введенні ОК-432 в порожнину кісти з інтервалом 2 – 6 місяців кількістю 1- 4 процедур. Результат лікування оцінювали у відсотках зменшення об'єму ЛМ: відмінний (90-100 % зменшення в об'ємі), добрий (60-89 %), задовільний (20-59 %) та відсутній (0-19 %). Результати. Для 14 дітей попереднє лікування не проводилося, трьом іншим раніше виконувалось оперативне втручання, одному пацієнту – повторні сеанси кріодеструкції. У 9 (50%) випадків була макрокістозна форма ЛМ, у 3 (16,7%) – мікрокістозна в 6 (33,3%) – змішана. Найкращі результати отримано у пацієнтів з макрокістозною формою ЛМ (8 – відмінний та 1 добрий), у пацієнтів із змішаною формою ЛМ регрес був добрим у 4 (66,7%) і задовільним у 3 (33,3%) випадків. Ми не отримали видимого результату у дітей з мікрокістозними формами ЛМ після попередніх втручань. Не було жодних небезпечних для життя ускладнень. Висновки. ОК-432 імунотерапія є ефективним, безпечним і простим лікуванням ЛМ голови і шиї, особливо макрокістозних форм. Попередні лікувальні втручання можуть зменшити ефект від застосування ОК-432.

**Ключові слова:** лімфатична мальформація, лімфангіома, ОК-432

**Вступ.** Лімфатичні мальформації (ЛМ) – це локалізовані ураження, які утворені розширеними лімфатичними каналами або кістами не мають видимого сполучення з лімфатичними судинами. ЛМ вперше описані Wernher у 1843 році, їх частота складає від 1 на 6000 до 1 на 16000 живих новонароджених [1, 8]. Половина ЛМ клінічно проявляються при народженні, до 90 % – протягом перших двох років життя дитини [3, 16]. Приблизно 75 % ЛМ локалізуються в ділянці голови і шиї, частина з них поширюється в середостіння, нерідко уражаються гортань, глотка, язик, що може призвести до зміщення і компресії дихальних шляхів, стравоходу та спричинити, окрім косметичної вади, респіраторні розлади, порушення ковтання [5].

Протягом останніх років відмічаються істотні зміни в класифікації, розумінні патофізіології, підходів до діагностики та лікування ЛМ [7].

Основним залишається оперативне лікування, проте радикальне хірургічне видалення не завжди можливе, оскільки судинні мальформації розповсюджуються в м'які тканини, окутують судини і нерви, видалення їх часто є неповним і поєднується з рецидивами і ускладненнями, частота яких коливається в межах 15–53% [6, 12]. Ідея лікування ЛМ з використанням локального введення склерозуючих речовин не є новою. Було помічено, що запалення ЛМ призводить до зменшення її розмірів або навіть зникнення [8], на основі цього спостереження запропоновано використання різних середників для введення в порожнину ЛМ: етанолу, декстрази, тріамцінололу, блеоміцину [14, 16]. Перші результати використання ОК-432 (Picibanil, Chugai Pharmaceutical Co., Токуо, Японія) для лікування лімфатичних мальформацій опублі-

ковано у 1987, автори відмічають відмінні результати з мінімальними побічними ефектами процедури [11]. Вперше в Україні ця методика розпочата в Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця, на базі Національної спеціалізованої дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» в листопаді 2010 року.

**Мета дослідження.** Встановити ефективність і безпечність лікування ЛМ голови і шиї з використанням імунотерапії ОК-432.

**Матеріали та методи.** Протягом січня 2011 року – березня 2012 року на базі Національної спеціалізованої дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» проведено 36 сесій імунотерапії ОК-432 у 18 дітей з ЛМ голови і шиї. Вік дітей на момент першої лікувальної сесії складав від 6 місяців до 16 років, із них до 1 року – 5 (27,8%) дітей, віком від 1 до 3 років – 10 (55,5%), старше трьох років – 3 (16,7%). Хлопчиків було 13, дівчаток – 5. Діагноз встановлювали на основі клінічних симптомів, ультразвукового дослідження з доплерометрією та МРТ. Обстеження перед початком кожної сесії імунотерапії ОК-432 включало: збір анамнезу та фізикальне обстеження із визначенням стадії процесу, фотграфування, аналіз сечі, 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 місяців після лікування. Процедура проводилась під загальним знечуленням у 17 дітей молодшого віку, у дівчинки 16 років виконано під місцевим знеболенням. Методика виконання маніпуляції наступна. У порожнину ідентифікованої кісти (за даними УЗД та МРТ) вводили венозний катетер розміром 18 – 20 G, аспірували максимальний об'єм рідини

та вводили ОК-432. Дисперсний порошок розчиняли у фізіологічному розчині, максимальна доза для однієї сесії складала 0,2 мг у розведенні 0,1 – 0,01 мг/см<sup>3</sup> (залежно від розміру кісти). Інтервал між сесіями визначали індивідуально, він складав від 2-х до 6-ти місяців. Термін перебування пацієнтів у стаціонарі після кожної сесії склав в середньому 1,5 доби. Телефонна підтримка індивідуально кожного пацієнта здійснювалась через 24 години, 3-5 та 14 днів після виписки із стаціонару. Батьки амбулаторно вели щоденник, де документували щоденну температуру, біль, еритему,

набряк протягом 20 днів після кожної сесії ін'єкцій.

Результат імунотерапії ОК-432 оцінювали у відсотках зменшення об'єму ЛМ не раніше, ніж через 3 місяці після останньої сесії: відмінний (90-100 % зменшення в об'ємі), добрий (60-89 %), задовільний (20-59 %) та відсутній (0-19 %). Максимальний термін спостереження склав 1,5 роки, мінімальний – 3 місяці.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Основні результати дослідження приведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати ОК-432-імунотерапії у 18 дітей з ЛМ голови і шиї

| № з/п | Вік при першій сесії | Форма         | Попередні втручання               | Кількість сесій | Результат лікування (% регресу)             | Термін спостереження |
|-------|----------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------|---|----------------------|
| 1.    | 2 роки               | Змішана       |                                   | 4               | Добрий (70%)                                | 17 міс.              |
| 2.    | 2,5 роки             | Мікрокістозна | Електрокоагуляція, криодеструкція | 3               | Відсутній (10%)                             | 15 міс.              |
| 3.    | 1 рік 8 міс.         | Змішана       |                                   | 4               | Добрий (70%)                                | 18 міс.              |
| 4.    | 2 роки 6 міс.        | Макрокістозна |                                   | 1               | Відмінний (90%)                             | 18 міс.              |
| 5.    | 2 роки 4 міс.        | Змішана       |                                   | 4               | Добрий (60%)                                | 16 міс.              |
| 6.    | 1 рік 6 міс.         | Змішана       |                                   | 2               | Задовільний (50%)                           | 7 міс.               |
| 7.    | 7 міс.               | Макрокістозна |                                   | 1               | Відмінний (100%)                            | 7 міс.               |
| 8.    | 10 міс.              | Змішана       |                                   | 1               | Задовільний (50%)                           | 6 міс.               |
| 9.    | 8 міс.               | Макрокістозна |                                   | 2               | Відмінний (90%)                             | 15 міс.              |
| 10.   | 9 міс.               | Макрокістозна |                                   | 2               | Відмінний (90%)                             | 7 міс.               |
| 11.   | 16 років             | Змішана       | Оперативне втручання              | 1               | Добрий (80%)                                | 5 міс.               |
| 12.   | 1 рік 8 міс.         | Мікрокістозна | Оперативне втручання (двічі)      | 3               | Відсутній (10%)                             | 8 міс.               |
| 13.   | 4 роки 6 міс.        | Макрокістозна |                                   | 1               | Відмінний (90%)                             | 6 міс.               |
| 14.   | 5 років              | Мікрокістозна | Оперативне втручання              | 2               | Задовільний (25%)                           | 3 міс.               |
| 15.   | 6 міс.               | Макрокістозна |                                   | 1               | Відмінний (100%)                            | 4 міс.               |
| 16.   | 2 роки               | Мікрокістозна |                                   | 1               | Лікування припинено через алергічну реакцію |                      |
| 17.   | 1 рік 9 міс.         | Макрокістозна |                                   | 1               | Відмінний (100%)                            | 5 міс.               |
| 18.   | 1 рік 7 міс.         | Макрокістозна |                                   | 1               | Відмінний (100%)                            | 5 міс.               |

При формулюванні діагнозу нами використано термін «Лімфатична мальформація» та її осно-

вні форми: макрокістозна, мікрокістозна та змішана.

Відсутність єдиної класифікації судинних мальформацій тривалий час було джерелом непорозуміння, включаючи різну описову і гістологічну термінологію, зокрема, «ангіома», «судинні плями», тощо [12]. У 1982 році Mullikken JB & Glowacki J [10] запропонували клінічну класифікацію судинних аномалій, у якій ушкодження розподілялись відповідно до характеристики їх ендотеліальних клітин. Ця класифікація у 1996 році була адаптована Міжнародною Асоціацією Вивчення Судинних Аномалій (ISSVA – International Society of the Study of Vascular Anomalies) на XI конгресі (Рим, 1996), згідно якої виділяють проліферативні пухлини, найбільш частою з яких є гемангіома, та судинні мальформації, які є структурними аномаліями, що поражають капіляри, венули, вени, артерії, лімфатичні канали та комбінації цих структур [2, 7]. Термін «лімфангіома» та її підтипи капілярна, кістозна, і кавернозна вважають некоректними, оскільки суфікс -ома позначає проліферативний процес. Згідно останньої запропонованої класифікації, макрокістозна ЛМ утворена кістами, об'єм кожної з яких перевищує 2 см<sup>3</sup>, мікрокістозна утворена багатьма кістами,

об'єм кожної з яких менший 2 см<sup>3</sup>, змішана містить як макро-, так і мікрокістозний компонент.

Для встановлення діагнозу та визначення форми захворювання, анатомічного розповсюдження усім пацієнтам була проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ). Окремі автори обмежуються лише ультразвуковим дослідженням (УЗД) перед початком лікування [12], проте останнє є оптимальним при поверхневій локалізації і має певні обмеження при поширенні процесу в середостіння, навколо дихальних шляхів [9]. МРТ є найбільш об'єктивним методом діагностики судинних мальформацій, який дозволяє оцінити структуру новоутворення, межі його розповсюдження та виявити можливий компонент із швидким током крові (рисунок 1, А-С). Найбільш цінну інформацію отримують при комбінації режимів T1 та fat-sat T2 [13]. Недостатній об'єм обстеження перед початком лікування може бути причиною помилкового діагнозу та важких ускладнень [15]. УЗ-дослідження виконували безпосередньо перед виконанням або під час процедури та для динамічного спостереження. У пацієнтів із складною анатомічною локалізацією і значною площею розповсюдження процесу (n=3) МРТ виконували перед кожною процедурою.



Рис.1. МРТ, режим T2 пацієнтів з ЛМ голови і ший: А – макрокістозна форма, В – мікрокістозна, С – змішана

Відповідно до результатів МРТ було виділено три клінічних групи пацієнтів: 1-ша група із макрокістозною формою – 9 пацієнтів (50%), 2-га група із мікрокістозною – 3 (16,7%), 3-тя група із змішаною формою (у яких мікрокістозний компонент переважав 50%) – 6 (33,3%). Для 14 пацієнтів (77,8%) попередні лікувальні маніпуляції не проводилися, у трьох дітей (16,7%) ЛМ рецидивували після хірургічного видалення, в одного пацієнта проводились повторні сеанси електрокоагуляції та кріодеструкції.

Пацієнтам усіх трьох клінічних груп проводилось лікування із використанням препарату ОК-432, який вводили безпосередньо у вогнище ураження. ОК-432 є ліофілізованим низько вірулентним *Streptococcus pyogenes* групи А, інкубованим з пеніциліном. Препарат був розроблений в Японії у 1960-ті роки для використання як адьювантна терапія раку шлунка і первинного раку легень. Хоча імунотерапія ОК-432 не збільшила виживання при

раку, виявили його високу ефективність при плевродезі у випадку злоякісного ураження плеври [11]. Грунтуючись на цих спостереженнях, наприкінці 1980-х Ogitaetal опублікували результати використання ОК-432 як безпечного і ефективного препарату для лікування ЛМ у дорослих і дітей.

Як видно із таблиці 1, найкращі результати отримано у пацієнтів першої клінічної групи (у 8 – відмінний результат, в 1- добрий), новоутворення зменшилось у розмірах на 80 – 100 %; при змішаній формі ЛМ серед 6 пацієнтів добрий результат відмічено у 4-х випадках (регрес 60 – 70%) та задовільний (зменшення розмірів близько на 50 % – в 2-х пацієнтів). Практично відсутній результат лікування у двох пацієнтів з мікрокістозними формами ЛМ, яким попередньо проводились неодноразові втручання, зокрема, повторне оперативне видалення у віці 1 місяць і 4-х місяців у хлопчика з ЛМ мальформацією голови і ший та численні процедури електрокоагуляції і кріодеструкції у хлопчика 3-х років з

ураженням верхньої губи. У дівчинки 5 років, у якої проводилось часткове висічення ЛМ обличчя з поширенням на параорбітальну ділянку, ЛМ зменшилась на 25% після 2-х сесій. Зменшення ефекту від застосування ОК-432 після попереднього використання інших агентів, а також хірургічного втручання описують скандинавські автори [6].

Ефективність і безпечність препарату ОК-432 для лікування ЛМ відмічають багато авторів, як в дитячій практиці, так і у дорослих пацієнтів [1, 4].

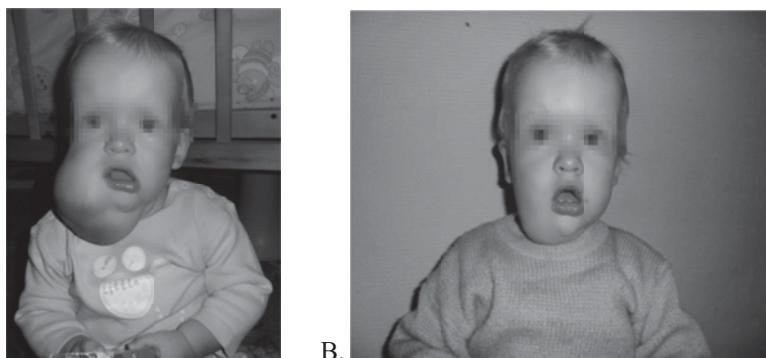


Рис.2. Хлопчик Я., ЛМ голови і шиї, змішана форма. А – фото до лікування, В – через 3 місяці після другої ін'єкції ОК-432

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

Запальна відповідь на імунотерапію ОК-432 включала гарячку, набряк, еритему, помірний дискомфорт та слабкість. Для купування зазначених симптомів використовували нестероїдні протизапальні препарати.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Acevedo J.L. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review / Acevedo J.L., Shah R.K., Brietzke S.E. // *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008. — Vol. 138. — P. 418—424.
2. Al-Adnani M. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system / M. Al-Adnani, S. Williams, D. Rampling, M. Ashworth, M. Malone, N.J. Sebire // *J Clin Pathol*, 2006. — Vol. 59. — P. 1278—1282.
3. Brouillard P. Genetic causes of vascular malformations / Brouillard P., Vikkula M. // *J of Human Molecular Genetics*, 2007. — Vol. 16. — Review Issue 2. — P. R140—R149.
4. Cagigal B.P. OK-432 Therapy for Cervicofacial Lymphangioma in Adults / B.P. Cagigal, A. S. Soto, H. Calero, A. V. Hernández // *J Acta Otorrinolaringol Esp.*, 2007. — Vol. 58(5). — P. 222—224.
5. Churchill P. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review. P. Churchill, D. Otal, J. Pemberton, A. Ali, H. Flageole, J.M. Walton // *J of Pediatric Surgery*, 2011. — Vol. 46. — P. 912—922.
6. Claesson G. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children) / G. Claesson, R. Kuylenstierna // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2002 — Vol. 65. — P. 1—6.
7. Enjolras O. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations / Odile Enjolras, Michel Wassef, Rene Chapot — Hardback, 2007. — 310 p. — SBN 9780521848510.
8. Luzzatto C. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432 / C Luzzatto, P Midrio, Z Tchaprassian, M Guglielmi // *Arch Dis Child*, 2000. — Vol. 82. — P. 316—318.
9. Mirza B. Cystic Hygroma: An Overview / B. Mirza, L. Ijaz, M. Saleem, M. Sharif, A. Sheikh // *J Cutan Aesthet Surg*, 2010. — Vol. 3(3). — P. 139—144.
10. Mulliken J.B. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics / Mulliken J.B., Glowacki J. // *Plast Reconstr Surg*, 1982. — Vol. 69. — P. 412—422.
11. Ogita S. OK-432 Therapy for Lymphangioma in Children: Why and How Does It Work? / S. Ogita, T. Tsuto, K. Nakamura, E. Deguchi, K. Tokiwa, N. Iwai // *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 / Riitta Rautio. — Tampereen Yliopistopaino Oy: Juvenes Print, Tampere, 2004. — 66 p. — ISBN 951-44-6165-7.

У найбільшому рандомізованому дослідженні, що охоплювало 27 педіатричних центрів у США, успішного результату досягнуто у 94 % (n=79) пацієнтів з макрокістозною формою ЛМ та у 63 % (n=40) із змішаною формою ЛМ [15].

Після проведеного лікування відмінний косметичний результат нами отримано у всіх пацієнтів: відсутність рубцевих деформацій, зникнення або істотне зменшення деформації голови і шиї, відсутність порушення функції (рисунок 2).

**Висновки.** Використання імунотерапії ОК-432 є ефективним, простим і безпечним для лікування ЛМ, що локалізуються в ділянці голови і шиї та являються складними для хірургічного видалення.

Найкращий ефект лікування отримано для лікування макрокістозних форм ЛМ.

Попередні втручання (оперативні, криодеструкція) знижують ефективність використання ОК-432.

13. Rijswijk C.S.P. Value of Dynamic Contrast—Enhanced MR Imaging in Diagnosing and Classifying Peripheral Vascular Malformations / C.S.P. Rijswijk, E. van der Linden, H—J van der Woude, J M. van Baalen, J.L. Bloem // American J of Roentgenology, 2002. — Vol. 178. —P. 1181—1187.
14. Rozman Z. Lymphangioma: Is intralesional bleomycin sclerotherapy effective? / Rozman Z., Thambidorai RR, Zaleha AM, Zakaria Z., Zulfigar MA. // Biomed Imaging Interv J., 2011. — Vol. 7(3). — P. e18.
15. Smith M. C. Efficacy and Safety of OK—432 Immunotherapy of Lymphatic Malformations / M. C. Smith, M. B. Zimmerman, D. K. Burke, N. M. Bauman, Yu. Sato, R.J. H. Smith // J Laryngoscope, 2009.— Vol. 119. — P. 107—115.
16. Wiegand S. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck / S. Wiegand, B. Eivazi, A. P. Zimmermann, A. M. Sesterhenn, J.A. Werner // J HEAD & NECK, 2011. — P. 1649 — 1655.

D.Yu. KRYVCHENIA, I.M. BENZAR

*O.O.Bogomolets National Medical University, Pediatric Surgery Department, Kyiv*

#### TREATMENT OF THE HEAD AND NECK LYMPHATIC MALFORMATIONS IN CHILDREN

Lymphatic malformations (LM) of the head and neck cause cosmetic deformities, swelling and respiratory problems and are difficult to surgically removing. The aim of the study is to determine the efficacy and safety of the OK-432 (Picibanil) treatment in the management of children with cervicofacial LM. *Methods:* 18 patients with lymphatic malformations of the head and neck were treated with OK-432 in O.O.Bogomolets National Medical University between January 2011 and March 2012. Treatment consisted of one-four intralesional injection series of OK-432 at two-six months intervals. Response to therapy was evaluating by quantitating change in lesion size and graded as complete (90%–100%), substantial (60%–89%), intermediate (20%–59%), or none (0–19%). *Results.* 14 children received OK-432 as first line treatment; three were treated after surgery and one patient after procedure of cryodestruction. 9 (50%) cases were macrocystic LM, 3 (16.7%) – microcystic and 6 (33.3%) were mixed. The best results achieved in patients with macrocystic LM (8 – complete and 1 – substantial), in patients with mixed forms regression was substantial in 4 (66.7%) and intermediate in 2 (33.3%) cases. We didn't receive any visible result in children with microcystic LM after previous interventions. There was any life threatening complications. *Conclusions:* OK-432 immunotherapy is an effective, safe, and simple treatment for the management of cervicofacial LM, especially macrocystic forms. Previous treatment may impair the effect.

**Key words:** Lymphatic Malformations, Lymphangiomas, OK-432

**Стаття надійшла до редакції: 23.04.2012 р.**