УДК 616.42–007.24–07–089.12

КІСТОЗНІ ЛІМФАТИЧНІ МАЛЬФОРМАЦІЇ У ДІТЕЙ: КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТА ВИБІР ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

І. М. Бензар

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

CYSTIC LYMPHATIC MALFORMATIONS IN CHILDREN: CLINICAL SIGNS AND CHOICE OF THE TREATMENT TACTIC

I. M. Benzar

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Реферат

У дослідження включені 97 дітей, яких з приводу кістозних лімфатичних мальформацій (ЛМ) лікували в період з 2011 по 2016 р. ЛМ класифікували залежно від розміру кіст: макрокістозні, мікрокістозні та змішані. Склеротерапія з використанням біологічного препарату ОК—432 проведена у 80 (82,5%) дітей, хірургічне видалення ЛМ — у 10 (10,3%), комбіноване лікуваня — у 7 (7,2%).

Ключові слова: кістозні лімфатичні мальформації; лімфангіома; склеротерапія; ОК—432.

Abstract

In the investigation 97 children were included, suffering cystic lymphatic malformations, who were treated in 2011 — 2016 yrs. Lymphatic malformations were classified, depending on the cysts size: macrocystic, microcystic, and the mixed. Sclerotherapy, using biological preparation OK—432, was conducted in 80 (82.5%) children, surgical excision of lymphatic malformations — in 10 (10.3%), the combined treatment — in 7 (7.2%).

Keywords: cystic lymphatic malformations; lymphangioma; sclerotherapy; OK—432.

Лімфатичні мальформації (ЛМ) включають велику кількість патологічних станів, є найбільш частими формами вроджених судинних мальформацій, можуть виникати самостійно або в поєднанні з іншими видами патології судин [1].

Кістозні ЛМ — це вроджена вада розвитку лімфатичних структур, що характеризується утворенням кіст різного діаметра внаслідок порушення зв'язку лімфатичних та венозних судин [2].

Кісти вистелені плоским ендотелієм, виповнені прозорою або геморагічною (при крововиливу в порожнину) рідиною.

Найчастіша локалізація ЛМ — в ділянці голови і шиї, оскільки основні лімфатичні колектори впадають у вени шиї. Іншим великим лімфатичним колектором є лімфатична цистерна, відповідно, великі ЛМ виникають в заочеревинному просторі [3].

Основним методом лікування кістозних ЛМ протягом тривалого часу був хірургічний, проте, висока частота рецидивів та післяопераційних ускладнень зумовила необхідність пошуку нових, мінімально інвазивних способів [4].

Провідне місце у лікуванні кістозних ЛМ посідає склерозувальна терапія. Після публікації у 1987 р. S. Ogita та співавторів [5] результатів лікування ЛМ з використанням біологічного препарату ОК —432 цей метод набув широкого застосування [3].

Мета дослідження: аналіз результатів лікування кістозних ЛМ з огляду на їх структуру та локалізацію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В Національній дитячій спеціалізованій лікарні "ОХМАТДИТ" у період з 2011 по 2016 р. лікували 97 дітей з приводу кістозних ЛМ. Вік пацієнтів від 1 міс до 16 років. Всім дітям проведене загальноклінічне обстеження, фотографування в динаміці, ультразвукове дослідження (УЗД), магніторезонансна томографія (МРТ), за показаннями — з внутрішньовенним контрастуванням, гістологічне дослідження препаратів (після хірургічного видалення). Оцінювали клінічні ознаки захворювання, вік появи перших симптомів, наявність ускладнень, вид та результат лікування. За даними МРТ, ЛМ класифікували залежно від розміру кіст, що їх утворювали: макрокістозні (утворені кістами, діаметр яких перевищував 2 см), мікрокістозні (утворені кістами діаметром менше 2 см), змішані, у яких мікрокістозний компонент переви-щував 50%. Результат лікування оцінювали за зменшенням об'єму ЛМ у відсотках не раніше ніж через 3 міс після завершення лікування: відмінний (90 — 100% зменшення об'єму), хороший (60 — 89%), задовільний (20 — 59%), відсутній (0 — 19%). За локалізацією переважали ЛМ голови і шиї — у 69 (71,1%) пацієнтів, у 10 (10,3%) дітей ЛМ розташовані в заочеревинному просторі і черевній порожнині, у 9 (9,3%) — у пахвовій ділянці, у 5 (5,2%) — в ділянці кінцівок, у 4 (4,1%) — в ділянці грудної стінки.

Склеротерапія з використанням біологічного препарату ОК—432 проведена у 80 (82,5%) пацієнтів, хірургічне видалення — у 10 (10,3%), комбіноване лікування — у 7 (7,2%). ОК—432 (Picibanil, Chugai Pharmaceutical Co) розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду, максимальна доза для однієї сесії 0,2 мг у розведенні 0,1 — 0,01 мг/см^3 (залежно від розмірів кісти). Здійснювали

пункцію кісти максимального діаметра, при необхідності (за складної локалізації поблизу життєво важливих структур) — під динамічним контролем УЗД; аспірацію вмісту, введення розчиненого ліофілізованого препарату ОК—432.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагноз кістозної ЛМ пренатально встановлений в 11 (11,3%) спостереженнях, відразу після народження клінічні прояви відзначені у 43 (44,3%) дітей, до 2 років життя — у 31 (31,9%). Загалом, у 85 (87,6%) пацієнтів симптоми кістозних ЛМ з'явилися у віці до 2 років, у 12 (12,4%) — в різні періоди, зокрема, у віці від 2 до 5 років — у 7 (7,2%), від 5 до 12 років — у 3 (3,1%), старше 12 років — у 2 (2,1%).

Супутні вади розвитку діагностовані у 3 (3,1%) пацієнтів, в тому числі стеноз легеневої артерії, синдром "кленового сиропу", гемофілія А. З трьох пар близнюків ЛМ діагностована лише в однієї дитини.

З приводу рецидиву ЛМ звернулися 14 пацієнтів. Після оперативного втручання травма нерва з порушенням функції виникла у 3 (21,4%) дітей, зокрема, у 2 — пересічення лицевого нерва, в 1 — травма діафрагмального нерва з парезом купола діафрагми; у 4 (28,6%) — тривала лімфорея; у 5 (35,7%) — незадовільний косметичний результат з формуванням келоїдних рубців, асиметрії.

З 69 дітей з кістозними ЛМ в ділянці голови та шиї поширення в середостіння виявлене у 14 (20,3%), транзиторні розлади дихання у вигляді стридору протягом першого року життя — у 7 (10,1%), компресія дихальних шляхів з необхідністю виконання трахеостомії — у 4 (5,8%). В усіх дітей, яким виконана трахеостомія, було двобічне ураження, поширення процесу у ретрофарингеальний простір і верхнє середостіння.

У 62 дітей з ЛМ, що локалізувалися в ділянці голови та шиї, проведено склеротерапію з використанням препарату ОК—432, з них у 55 — як первинне лікування, у 6 — раніше здійснювали хірургічне видалення ЛМ, в 1 — повторну електрокоагуляцію і кріодеструкцію. З пацієнтів, яким лікування проведене вперше, макрокістозні ЛМ діагностовані у 29 (52,7%), мікрокістозні — у 5 (9,1%), змішані — у 21 (38,2%). Найкращі результати досягнуті у пацієнтів з макрокістозними ЛМ: відмінні — у 27 (93,1%), хороші — у 2 (6,9%).

При змішаних ЛМ відмінний результат досягнутий у 7 (33,3%) пацієнтів, хороший — в 11 (52,4%), задовільний — у 3 (14,3%).

При мікрокістозних ЛМ відмінний результат не досягнутий, хороший — відзначений в 1 (20%) пацієнта, задовільний — у 3 (60%), незадовільний — в 1 (20%). З 7 пацієнтів з рецидивними ЛМ в ділянці голови та шиї відмінний результат досягнутий в 1 (14,3%), хороший — у 2 (28,6%), задовільний — у 4 (57,1%).

Склеротерапія з використанням препарату ОК—432 проведена у 9 пацієнтів з ЛМ, локалізованими у пахвовій ділянці, макрокістозні ЛМ діагностовані у 6 (66,7%) з них, змішані — у 2 (22,2%), рецидивні — в 1 (11,1%). При макрокістозних ЛМ відмінний результат досягнутий у 5 пацієнтів, хороший — в 1; у 2 пацієнтів зі змішаною ЛМ та в 1 — з рецидивною ЛМ відзначений хороший результат. Отже, з 9 пацієнтів з локалізацією ЛМ у пахвовій ділянці відмінний результат досягнутий у 5 (55,6%), хороший — у 4 (44,4%).

В ділянці кінцівок кістозні ЛМ діагностовані у 5 пацієнтів, у 3 з них — рецидивні, що супроводжувалися тривалою (понад 30 діб) післяопераційною лімфореєю. Імунотерапія з застосуванням препарату ОК—432 сприяла припиненню лімфореї через 3 — 5 діб, зменшенню об'єму ЛМ більш ніж на 50%.

Симптомами ЛМ черевної порожнини і заочеревинного простору були біль в животі (у 5 хворих), дизуричні прояви (у 2), здуття живота, запор (у 3), гідронефроз внаслідок компресії сечоводу (в 1). Склеротерапія з використанням препарату ОК—432 у пацієнтів з великими ЛМ заочеревинного простору сприяла зменшенню їх розмірів внаслідок усунення макрокістозного компоненту, при цьому у м'яких тканинах зберігалися дрібні кісти. Через відсутність клінічних проявів додаткове втручання у таких пацієнтів не проводили.

Ускладнення склеротерапії у вигляді алергічної реакції шкіри виникло в 1 (1,25%) пацієнта, що потребувало припинення лікування.

Хірургічне видалення кістозних ЛМ здійснене у 10 (10,3%) хворих. Показаннями до операції були локальні, відмежовані ЛМ в ділянці грудної, черевної стінки (у 4 хворих), ЛМ в ділянці шиї з рецидивуючим запаленням (в 1), ЛМ черевної порожнини з ознаками компресії внутрішніх органів (у 5). ЛМ черевної порожнини у 3 пацієнтів видалені лапароскопічно, у 2 дітей з великими кістозними утвореннями виконана лапаротомія. Ускладнень не було.

Комбіноване лікування, що передбачало часткове висічення та інтраопераційне введення препарату ОК—432, проведене у 7 пацієнтів з великими і гігантськими ЛМ, у яких повне видалення через інфільтративний ріст в ділянці життєво важливих структур неможливе, а, зважаючи на великі розміри, ефективність тільки склеротерапії сумнівна.

Клінічні прояви кістозних ЛМ визначаються їх локалізацією, співвідношенням з суміжними органами. За даними літератури, у 50% спостережень ЛМ клінічно проявляються при народженні, до 90% — протягом перших 2 років життя дитини, 10% — діагностують у різному віці [6]. Останнім часом збільшилася частота виявлення ЛМ під час скринінгового ультразвукового сканування. У нашому дослідженні пренатально діагноз встановлений в 11,3% спостережень, симптоми виявляли протягом перших 2 років життя у більшості (87,6%) дітей, у 12,4% — перебіг захворювання був безсимптомним понад 2 роки, хоча ЛМ були вродженою патологією.

Основним ускладненням ЛМ, що локалізувалися в ділянці голови і шиї, є компресія верхніх дихальних шляхів [2]. Порушення дихання можуть бути як транзиторними, у вигляді стридорозного дихання, що

проявляється, як правило, протягом перших місяців життя, так і дихальної недостатності, що потребує трахеостомії, дихальної підтримки. З 69 дітей з кістозними ЛМ в ділянці голови і шиї транзиторні дихальні розлади у вигляді стридору протягом першого року життя виявлені у 10,1%, компресія дихальних шляхів з необхідністю здійснення трахеостомії — у 5,8%.

Єдиного стандартизованого підходу до лікування кістозних форм ЛМ немає. Найчастіше автори наводять результати лікування з використанням склерозуючих засобів (у 41% спостережень), дещо рідше — лише хірургічне видалення (у 39%) або хірургічне видалення у поєднанні з іншими маніпуляціями (у 20%) [6].

Хоча хірургічне втручання супроводжується ускладненнями у 12 — 33% та рецидивами — у 15 — 53% хворих, цей метод не втрачає свого значення у лікуванні ЛМ [7]. Плануючи хірургічну лікувальну тактику, необхідно мати на увазі високий ризик виникнення рецидиву. Рецидиви, як правило, є наслідком невірно спланованого лікування, недостатнього передопераційного обстеження, часто виникають після неповної резекції, що провокує швидкий ріст ЛМ [1]. Периферичні ЛМ, що не мають зв'язку з центральними лімфатичними колекторами, можуть бути безпечно видалені хірургічним шляхом.

Протягом останніх десятиліть склерозувальна терапія стала перспективною альтернативою хірургічному видаленню ЛМ. Використовують різні лікарські засоби, вибір яких визначається їх ефективністю, а також доступністю у різних країнах. Найбільш поширеними засобами є блеоміцин, доксициклін, ОК—432 (Picibanil), який з 2011 р. успішно використовують у нашій клініці. ОК—432 — це ліофілізований низько вірулентний Streptococcus pyogenes групи А, інкубований з пеніциліном. ОК—432 синтезований як антинеопластичний препарат, проте, його використання не сприяло збільшенню показників виживання пацієнтів при раку, проте, встановлена висока ефективність при плевродезі за злоякісного ураження плеври. На основі цих спостережень, наприкінці 80—х років минулого століття японські вчені [5] опублікували результати використання препарату ОК—432 як безпечного й ефективного засобу лікування ЛМ. З цього часу метод широко використовують в практиці. В основі механізму дії препарату лежить індукція запалення з подальшою активацією цитокінів і апоптозом клітин, що утворюють внутрішню вистилку кіст [8].

ЛМ частіше представлені не солітарними кістозними утвореннями, а багатьма кістами, розділеними тонкими перегородками. Найбільш ефективним цей метод лікування був при великокістозних формах ЛМ, проте, здатність препарату проникати крізь перегородки кіст зумовлює його ефективність при змішаних, інколи і мікрокістозних формах ЛМ. Проте, наявність мікрокістозного компоненту зменшує ефективність ендокістозного лікування, незалежно від препарату, що використовують [9]. Ускладнення при використанні препарату ОК—432 незначні, тимчасові, передбачувані [10]. Обмеження використання препарату ОК—432 визначаються його доступністю у різних країнах та вартістю.

ВИСНОВКИ

1. Хірургічне видалення кістозних ЛМ, розташованих в ділянці голови і шиї, пахвовій ділянці супроводжується високим ризиком виникнення ускладнень.

2. Склеротерапія з використанням біологічного препарату ОК—432 є ефективним, безпечним і потенційно радикальним способом лікування кістозних ЛМ, розташованих в проекції великих лімфатичних колекторів, ділянці голови і шиї, пахвовій ділянці, заочервинному просторі.

3. Найкращі результати лікування досягнуті при макрокістозних ЛМ в ділянці голови і шиї та пахвовій ділянці, відмінний та хороший результат відзначений більш ніж у 93% пацієнтів.

4. Переважання мікрокістозного компоненту ЛМ та раніше виконані хірургічні втручання знижують ефективність склеротерапії з використанням препарату ОК—432.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fishman S. J. Slow—flow vascular malformations / S. J. Fishman // Mulliken & Young's Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations; eds. J. B. Mulliken, P. E. Burrows, S. J. Fishman. — N. Y.: Oxf. Univ. Press, 2013. — P. 562 — 594.
2. Elluru R. G. Lymphatic malformations: Diagnosis and management / R. G. Elluru, K. Balakrishnan, H. M. Padua // Seminars Pediatr. Surg. — 2014. — Vol. 23. — P. 178 — 185.
3. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review / P. Churchill, D. Otal, J. Pemberton [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2011. — Vol. 46. — P. 912 — 922.
4. Renton J. P. Current treatment paradigms in the management of lymphatic malformations / J. P. Renton, R. J. Smith // Laryngoscope. — 2011. — Vol. 121, N 1. — P. 56 — 59.
5. Intracystic injection of OK—432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children / S. Ogita, T. Tsuto, K. Tokiwa, T. Takahashi // Br. J. Surg. — 1987. — Vol. 74, N 8. — P. 690 — 691.
6. Acevedo J. L. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review / J. L. Acevedo, R. K. Shah, S. E. Brietzke // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2008. — Vol. 138, N 4. — P. 418 — 424.
7. Adams M. T. Head and neck lymphatic malformation treatment. A systematic review / M. T. Adams, B. Saltzman, J. A. Perkins // Ibid. — 2012. — Vol. 147. — P. 627 — 639.
8. Treatment of lymphatic malformations with OK—432 (Picibanil): review of the literature / M. T. Poldervaart, C. C. Breugem, L. Speleman, S. Pasmans // J. Craniofac. Surg. — 2009. — Vol. 20, N 4. — P. 1159 — 1162.
9. OK—432 therapy for lymphangioma in children: Why and how does it work? / S. Ogita, T. Tsuto, K. Nakamura [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 1996. — Vol. 31. — P. 477 — 480.
10. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy / S. J. Boardman, L. A. Cochrane, D. Roebuck [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2010. — Vol. 136 — P. 270 — 276.