



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108919** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 8/08 (2006.01)
A61B 8/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 12435	(72) Винахідник(и): Бензар Ірина Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.12.2015	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2016, Бюл.№ 15	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КІСТОЗНИХ ЛІМФАТИЧНИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ ГОЛОВИ І ШИЇ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування кістозних лімфатичних мальформацій голови і шиї у дітей, що включає введення в порожнину кісти під контролем ультразвукового дослідження венозного катетера, аспірацію максимально можливого об'єму рідини, причому додатково виконують ультразвукове дослідження кістозної лімфатичної мальформації з визначенням ознак локального запалення, встановлюють інтервал між наступними втручаннями та їх кількість на основі об'єктивних локальних характеристик кіст.

UA 108919 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до дитячої хірургії, і призначена для мініінвазивного лікування кістозних форм лімфатичних мальформацій голови і шиї у дітей.

Кістозні лімфатичні мальформації являють собою дефект лімфатичних структур, що характеризується наявністю кіст різного діаметра, які виникають внаслідок порушення зв'язку лімфатичних судин з венозними. Кісти вистелені плоским ендотелієм, виповнені прозорою рідиною без домішок крові, за винятком крововиливу в порожнину кісти. Впаданням основних лімфатичних колекторів в шийні вени можна пояснити найчастішу локалізацію лімфатичних мальформацій в ділянці голови і шиї.

Поширена назва кістозної лімфатичної мальформації лімфангіома та її суфікса передбачала, що вона має проліферативну активність. Проте в подальшому це твердження не знайшло наукового підґрунтя. Збільшення розмірів лімфатичних мальформацій під час інфікування, у пубертатний період, а також після неповного видалення відбувається за рахунок виповнення вже існуючих вроджених аномальних лімфатичних каналів.

Як і при інших формах судинних мальформацій, обстеження пацієнта розпочинають з ультразвукової діагностики. Патогномонічною ознакою лімфатичних мальформацій є наявність гіпо- або анехогенних кіст, виповнених рідинним вмістом з наявністю тонких перетинок. Кровоток у власне кістах відсутній, а у перетинках визначається.

У випадку крововиливу у порожнину кісти змінюється її ехогенна структура. Проте, навіть у досвідчених руках, диференційний діагноз з венозними мальформаціями не завжди простий.

Особливістю лімфатичних мальформацій є їх високий ризик інфікування, що може проявлятися місцевим або системним запаленням. Аналогічним чином, будь-яке гнійно-запальне ураження, не залежно від локалізації, а також вірусна інфекція, може спричинити запальні зміни лімфатичних мальформацій, які клінічно проявляються збільшенням їх розміру і напруженням м'яких тканин. При ультразвуковому скануванні запалена кіста виповнена неоднорідним дисперсним вмістом, можливо з домішками фібрину.

На фоні аномально змінених вен найменша травма може спричинити крововилив в порожнину кісти, що клінічно проявляється її раптовим збільшенням без ознак запалення. Мінімальний травмуючий чинник, який не завжди може бути встановлений при розпитуванні дитини і батьків, раптова поява пухлиноподібного утворення може бути підставою помилкового діагнозу.

Єдиного стандартизованого підходу у лікуванні кістозних форм лімфатичних мальформацій не визначено. У найбільш новому системному огляді літератури, який включає 1205 пацієнтів і 41 статтю [1], відмічено, що найчастіше автори приводять результати лікування з використанням склерозуючих середників (41 %), дещо рідше - лише хірургічне видалення (39 %) або хірургічне видалення у комбінації з іншими маніпуляціями (20 %).

Враховуючи різноманіття локалізації клінічних проявів, виникнення ускладнень, необхідний індивідуальний підхід у кожному клінічному випадку. Важливим є не лише вибір способу лікування. Для досягнення найкращого результату потрібно також визначити оптимальний термін проведення втручання.

Плануючи лікувальну тактику, необхідно враховувати високий ризик рецидиву. Рецидиви зазвичай є результатом невірно спланованого лікування, часто виникають після неповної резекції, яка провокує швидкий ріст мальформації.

Більшість лімфатичних мальформацій є ізольованими ураженнями, які не загрожують життю дитини. Тому доцільно уникати хірургічного видалення чи застосування склерозуючих середників у дітей раннього віку, оскільки лімфатичні мальформації локалізуються зазвичай біля життєво важливих органів і анатомічних структур і втручання може загрожувати порушенням вітальних функцій, зокрема дихання, зору, слуху, ковтання. Крім цього, раннє втручання може супроводжуватися такими ускладненнями як лімфорея, кровотеча (лімфатичні мальформації нерідко мають венозний компонент) або рецидивними інфекціями. Раннє втручання застосовують лише у випадку симптомних лімфатичних мальформацій, що проявляються важкими деформаціями і функціональними розладами.

Не зважаючи на те, що хірургічне втручання супроводжується ускладненнями у 12-33 % та рецидивами у 15-53 %, цей метод у деяких клініках залишається першочерговим у лікуванні лімфатичної мальформації. Пункція та евакуація вмісту гемангіоми не може бути розцінена як спосіб лікування, оскільки має короточасний та нестабільний результат, а можливість радикального видалення гігантських мальформацій голови і шиї є сумнівною [2].

Хоча існує потенційна можливість спонтанного регресу лімфатичної мальформації (до 2 % випадків), пасивне спостереження доцільне лише у випадку безсимптомних уражень невеликих розмірів. Деякі автори рекомендують негайне оперативне втручання для попередження ускладнень, особливо у випадку розповсюджених великокістозних лімфатичних мальформацій

в ділянці голови і шиї, однак раннє хірургічне видалення лімфатичних мальформацій супроводжується утворенням кіст навколо рубцевих тканин у післяопераційному періоді. Іншими післяопераційними ускладненнями є утворення лімфатичної нориці, лімфорея, що потребує дренажу протягом тижнів або місяців, поява шкірних вузликів в ділянці раніше інтактної шкіри або слизової оболонки, різні косметичні проблеми, утворення рубців, а також лімфедема.

Ідея лікування лімфатичних мальформацій з використанням локального введення склерозуючих речовин не є новою. Було відмічено, що запалення лімфатичних мальформацій призводить до зменшення її розмірів або навіть зникнення. Перший випадок використання склерозуючих речовин для лікування лімфатичних мальформацій було описано у 1933 році, повний регрес пухлини наступив через 6 тижнів після введення в порожнину кісти склерозанта.

Використовували введення різних склерозуючих речовин: етанолу, декстрази, тріамцінололу, блеоміцину. Ці речовини проникали через тонку оболонку кіст і спричинювали перифокальне запалення, що робило наступне хірургічне втручання більш складним через виражений рубцевий процес.

Повідомлення про використання етанолу містять невелику кількість спостережень, проте результат лікування відмічають добрий, не акцентуючи увагу на побічних впливах.

Блеоміцин - цитотоксичний антибіотик, який використовується для лікування злоякісних пухлин. У середині 60-х років минулого століття було встановлено, що блеоміцин має протипухлинні властивості як результат здатності переривати одно- і дволанцюгову ДНК і пригнічувати синтез ДНК і РНК. Через 10 років з'являються перші повідомлення щодо місцевого використання блеоміцину при лікуванні лімфатичних мальформацій. Кількість публікацій прогресивно зростає, блеоміцин визначається як препарат першої лінії при лікуванні кістозних форм лімфатичних мальформацій. При лікуванні лімфатичних мальформацій добрий і відмінний результат описуються у 88 % пацієнтів, проте важка побічна дія - фіброз легень - обмежує його використання у педіатричній практиці.

У 1995 році Molitch публікує результати використання доксицикліну - антибактеріального препарату тетрациклінового ряду - для лікування великокістозних лімфатичних мальформацій у 5 пацієнтів, відмічаючи позитивний ефект в усіх випадках. Найбільш істотною побічною дією застосування доксицикліну вважають незворотну зміну кольору постійних зубів, а також виражену місцеву подразнюючу дію.

Найбільш безпечним та ефективним препаратом для місцевого лікування лімфатичних мальформацій є ОК-432, який являє собою ліофілізований низько вірулентний *Streptococcus pyogenes* групи А, інкубований з пеніциліном. ОК-432 є нетоксичним антинеопластичним препаратом завдяки імуностимулюючій активності, який був розроблений в Японії у пізні 1960-ті як протипухлинний засіб. Хоча імунотерапія ОК-432 не збільшила виживання при раку, виявилась його ефективність при плевродезі у випадку злоякісного ураження плеври. Ґрунтуючись на цих спостереженнях, наприкінці 1980-х Ogita et al опублікували результати використання ОК-432 як безпечне і ефективне лікування лімфатичних мальформацій. З цього часу метод дістав широкого використання. В основі механізму дії препарату лежить індукція запалення з наступною активацією цитокінів і апоптозом клітин, які утворюють внутрішню вистилку кіст [3]. Під час лікування ОК-432 рівень інтерлейкіну-6 зростає у 25 разів порівняно з вихідними значеннями. Запалення, яке викликає ОК-432, не супроводжується пошкодженням навколишніх структур і формуванням рубців.

Оскільки ОК-432 не викликає некрозу тканин та утворення рубців, за необхідності наступного хірургічного видалення не виникає технічних труднощів, спричинених рубцево зміненими тканинами. Особливо ефективним є метод лікування при великокістозних формах лімфатичних мальформацій, проте здатність препарату проникати через перегородки кіст пояснює його ефективність при змішаних, інколи і мікрокістозних формах лімфатичних мальформацій. Наявність мікрокістозного компонента знижує ефективність ендovasкулярного лікування.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраним як прототип, є спосіб лікування кістозних лімфатичних мальформацій голови і шиї у дітей, запропонований Smith M.C. et al, 2009 [4], при якому в порожнину кісти під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) вводили венозний катетер розміром 18-20 G, аспірували максимально можливий об'єм рідини та вводили 0,1-0,2 мг ОК-432 у розведенні 0,1-0,01 мг/см³, з інтервалом 8 тижнів виконували чотири процедури.

Такий спосіб лікування кістозних лімфатичних мальформацій є менш травматичним, ніж операційне видалення, не супроводжується пошкодженням прилеглих анатомічних структур, забезпечує відмінний косметичний результат. Проте у цьому способі не враховано особливості індивідуальної запальної відповіді пацієнта на проведення інтраваскулярного втручання, сумарна доза препарату та тривалість лікування є незмінною, а проведення повторного

втручання на фоні запалення, що триває, призводить до вираженої системної запальної відповіді та місцевого набряку.

Спосіб, що заявляється, вирішує задачу створення оптимальних умов для об'єктивного індивідуального підбору дози препарату та інтервалу між операціями шляхом динамічної оцінки локальних запальних змін в лімфатичних мальформаціях, який визначали при ультразвуковому дослідженні за характером вмісту кісти, неоднорідний дисперсний вміст свідчить про запалення, що триває, наступне втручання виконували при зміні вмісту на анехогенний однорідний. При такому підході інтервал між втручаннями складав від 8 до 24 тижнів, кількість втручань від одного до восьми.

Отриманий технічний результат зводиться до зменшення побічної системної запальної дії за рахунок виконання наступних втручань за умови повного припинення місцевої запальної реакції.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі мініінвазивного лікування кістозних форм лімфатичних мальформацій голови і шиї у дітей, що включає введення в порожнину кісти під контролем ультразвукового дослідження венозного катетера, аспірацію максимально можливого об'єму рідини, згідно з корисною моделлю, додатково виконують ультразвукове дослідження кістозної лімфатичної мальформації з визначенням ознак локального запалення та встановленням їх кількості на основі об'єктивних локальних характеристик кіст, а саме за характером вмісту кісти.

Відмінними ознаками способу є те, що додатково виконують ультразвукове дослідження кістозної лімфатичної мальформації з визначенням ознак локального запалення та встановлюють інтервал між втручаннями та їх кількість на основі об'єктивних локальних характеристик кіст.

Саме ці технічні особливості зменшують побічну системну запальну відповідь, зменшують сумарну дозу препарату.

Новизна полягає в оптимізації проведення курсу лікування за рахунок індивідуального підходу до кожного пацієнта з урахуванням особливостей запальної відповіді на локальне введення ОК-432.

За доступними літературними даними такий спосіб мініінвазивного лікування кістозних форм лімфатичних мальформацій голови і шиї у дітей невідомий.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Під загальним знечуленням в порожнину кісти під контролем УЗД вводять венозний катетер розміром 18-20 G, проводять аспірацію максимально можливого об'єму рідини та вводять 0,1-0,2 мг ОК-432 у розведенні 0,1-0,01 мг/см³, з інтервалом 2 тижні виконують ультразвукове дослідження кістозної лімфатичної мальформації з визначенням ознак локального запалення на основі характеру вмісту кісти; неоднорідний дисперсний вміст свідчить про запалення, що триває, наступне втручання виконують за умови, якщо вміст стає однорідним анехогенним.

Приклад конкретного виконання...

Дівчинка О., 6 місяців, госпіталізована в клініку зі скаргами на наявність вузлинподібного утворення в ділянці шиї зліва. Хворіє від народження, в динаміці утворення дещо збільшилося у розмірах. В клініці проведено УЗД, виявлено кістозне утворення з численними перетинками, виповнене анехогенним вмістом. Проведено МРТ, що виявило обмежене мультилокулярне кістозне утворення по латеральній поверхні шиї, з високим сигналом у режимі T2. Клінічний діагноз: кістозна лімфатична мальформація шиї. Під загальним знечуленням виконана пункція кісти максимального діаметру, отримано 50 мл світло-жовтої прозорої рідини, введено 0,1 мг ОК432 у розведенні 1: 10. У післяопераційному періоді відмічали локальний набряк та гіпертермію протягом 4-х діб. Динамічне УЗД з інтервалом у два тижні виявило, що вміст кісти залишався неоднорідним, дисперсним протягом 4-х місяців. Через 5 місяців після лікування в ділянці пухлини відмічаються складки витонченої перерозтягнутої шкіри, додаткових утворень при ультразвуковому дослідженні не визначається. Через 1 рік зміни шкіри мінімальні, додаткових утворень при УЗД не визначається.

У даному клінічному випадку необхідності у проведенні додаткових курсів лікування не виникало.

У клініці дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з 2011 до 2014 року проліковано 35 дітей віком від 6 місяців до 15 років з кістозними лімфатичними мальформаціями голови і шиї, одностороннім ураженням за способом, що заявляється. Відмічено, що втручання є мало травматичним, перебування дітей у стаціонарі складає в середньому 2 доби. У 19 (54,3 %) дітей досягнуто відмінного результату після однократного втручання, введення 0,1 мг ОК-432, у 10 дітей (28,6 %) проведено по дві процедури, в однієї дитини - три процедури. Лише у 5 пацієнтів (14,3 %) для досягнення клінічного результату необхідно було провести багатократні втручання - у трьох дітей 5

процедур, в однієї - 6 та в однієї - 7, доза препарату ОК-432 складала від 0,5 до 0,9 мг на курс лікування.

Таким чином, завдяки визначенню об'єктивних ознак локального запалення і індивідуального визначення інтервалу у проведенні процедур стало можливим зменшення кількості втручань та зниження дози лікарського препарату у більшості пацієнтів.

За рахунок об'єктивної оцінки локальної запальної відповіді на введення ОК-432 в порожнину кісти вдалося досягнути відмінного клінічного результату, зменшити побічну системну запальну відповідь та зменшити сумарну дозу препарату.

Джерела інформації:

1. Adams M.T., Saltzman B., Perkins J.A. Head and Neck Lymphatic Malformation Treatment. A Systematic Review // Otolaryngol Head Neck Surg, 2012-Vol. 147-P. 627-639.

2. Слепов О.К., Курінний С.І., Пономаренко О.П., Мигур М.Ю. Спосіб комбінованого лікування гігантських гемолімфангіом голови і шиї у новонароджених // Патент на корисну модель №99619 (UA) МПК А61В 17/56. Заявл. 20.01.2015. Опубл. 10.06.2015. Бюл. № 11.

3. Ogita S. OK 432 therapy for unresectable lymphangiomas in children / Ogita S., Tsuto T., Deguchi E., Tokiwa K., Nagashima M., Iwai N. J PedSurg, 1991-Vol. 26-P. 263-270.

4. 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.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування кістозних лімфатичних мальформацій голови і шиї у дітей, що включає введення в порожнину кісти під контролем ультразвукового дослідження венозного катетера, аспірацію максимально можливого об'єму рідини, який **відрізняється** тим, що додатково виконують ультразвукове дослідження кістозної лімфатичної мальформації з визначенням ознак локального запалення, встановлюють інтервал між наступними втручаннями та їх кількість на основі об'єктивних локальних характеристик кіст.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601