

Нероев В.В., Бережнова С.Г., Вальский В.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМ ОРБИТАЛЬНОЙ И ПАРАОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТЕЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105065, Москва, РФ

Проведена оценка эффективности и безопасности комбинированного консервативного лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной областей у 105 детей раннего возраста. В лечении 37 детей использовали гормоно- и рентгенотерапию, 33 детям была проведена только рентгенотерапия, 35 детям было осуществлено хирургическое вмешательство. Средний возраст детей составил $17,5 \pm 6,8$ мес. Рентгенотерапию проводили фракционно разовыми дозами от 0,3 до 1,7 Гр. Общее количество фракций зависело от размеров опухоли и скорости её роста, составляя 5—8 на курс, суммарная очаговая доза соответственно составляла от 8 до 12 Гр. Отмечено, что предшествующие рентгенотерапии хирургические и парахирургические вмешательства приводят к ухудшению стартовых условий для нее, увеличению суммарных лучевых нагрузок, пролонгации курса лечения. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности комбинированного лечения гемангиом с использованием рентгенотерапии и гормонотерапии, хорошем косметическом эффекте и снижении частоты осложнений. Использование таких подходов к лечению гемангиом отличается более быстрым завершением процесса, что, очевидно, связано с высокой радиочувствительностью гемангиом у детей раннего возраста.

Ключевые слова: гемангиома; дети; орбитальная область; рентгенотерапия; гормонотерапия

Neroev V.V., Bereznova S.G., Walskiy W.W.

HEMANGIOMA TREATMENT EFFICIENCY OF THE COMBINED ORBITAL AND PERIORBITAL AREAS IN INFANTS

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 105062, Moscow, Russian Federation

This research was designed to evaluate the efficiency and safety of the orbital and periorbital areas hemangiomas' combined conservative treatment in 105 infants. Hormone and radiotherapy used in 37 children, 33 children received only radiotherapy, 35 children underwent surgical intervention. The average age was $17,5 \pm 6,8$ months. Radiotherapy was performed fractionally, single doses varied from 0.3 Gy to 1.7 Gy. Total number of fractions depended on tumor size and its rate of growth, nearly 5-8 per course, total tumor dose ranged from 8 to 12 Gy. It was demonstrated that previous surgical and parasurgical intervention lead to radiotherapy poor starting conditions, treatment prolongation, increase total radiation dose. This study shows a high clinical efficiency of hemangiomas' combined treatment using radio- and hormonal therapy, good cosmetic effect and reducing of complications incidence. The use of these approaches in hemangiomas' treatment is characterized by more rapid process completing, which is obviously due to the high radiosensitivity of infants hemangiomas.

Key words: hemangioma; children; orbital area; radiotherapy; hormone therapy

Гемангиомы являются одним из самых частых врожденных заболеваний — 87,42% от всех доброкачественных опухолей у детей первого полугодия. Гемангиомы орбитальной области составляют 8,5% от всех детских гемангиом и 14,5% от гемангиом лица [1]. Несмотря на доброкачественную природу, гемангиомы наружных покровов имеют клинические признаки злокачественного течения. Даже небольшие сосудистые опухоли у младенцев могут проявлять признаки активного инфильтративного роста. При быстром увеличении гемангиомы в области век и в орбите возможно возникновение функциональных нарушений (расстройства бинокулярного зрения, косоглазие, амблиопия, атрофия зрительного нерва), значительных косметических дефектов [2].

Выбор метода лечения гемангиом орбитальной области является на сегодняшний день сложной задачей и требует индивидуального подхода. В связи с отсутствием достоверной и объективной информации об эффективности рентгенотерапии многие специалисты

при лечении гемангиом орбитальной области у детей продолжают применять не всегда адекватные хирургические и парахирургические методы воздействия на новообразование (криодеструкция, склеротерапия, диатермокоагуляция, лазерная терапия и другие) [3].

Имеется незначительное число сообщений о возможностях консервативного лечения гемангиом лица с применением гормоно- (ГТ) и рентгенотерапии (РТ) [7]. У каждого из этих методов лечения имеются ограничения, Поэтому для лечения бурно растущих гемангиом предлагается комбинированное их применение. Следует отметить, что работы об эффективности и безопасности комбинированного лечения в доступной литературе практически отсутствуют.

Цель исследования: оценить эффективность лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной областей у детей раннего возраста разными методами для повышения эффективности и безопасности комбинированного консервативного лечения.

Материал и методы. Работа выполнена на базе Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. В исследование включены данные 105 больных детей с гемангиомами орбитальной и параорбитальной областей, проходивших лечение в 2004—2012 гг. Средний возраст детей составил $17,5 \pm 6,8$ мес, срок наблюдения от 3 мес до 7 лет ($3,8 \pm 2,9$ года), из них мальчиков было 21 и девочек 84.

В зависимости от методов лечения дети были распределены на 3 группы: 37 больных, в лечении которых использовали гормоно- и рентгенотерапию (ГТ + РТ), составили 1-ю группу, 33 ребенка — 2-ю, им проводилась только РТ. 35 детей вошли в 3-ю группу, которым, кроме ГТ + РТ, было проведено хирургическое вмешательство (ГТ + РТ + ХВ). Средний объем опухоли у детей 1-й группы составил $10,1 \text{ см}^3$ и распространение в орбиту было у 21 (56,8%) ребенка. До начала лечения у одного ребенка 1-й группы наблюдали птоз и косоглазие на пораженной стороне, обусловленный прорастанием гемангиомы под верхнюю орбитальную стенку.

Средний объем опухоли во 2-й группе составил $2,5 \text{ см}^3$, распространение в орбиту было у 6 (18,2%) детей.

В 3-й группе средний объем опухоли составил $12,3 \text{ см}^3$, распространение гемангиомы в ретробульбарное пространство имелось у 18 (51,4%) детей. 30 детей этой группы имели рубцовые изменения тканей, связанные с предшествующим хирургическим вмешательством, у одного из них отмечено косоглазие и птоз.

При оценке клинического эффекта лечения гемангиомы мы руководствовались следующими основными критериями: степень регрессии опухоли, наличие рубцовых изменений, сохранение функций век. Результат квалифицировали как «хороший», когда отмечались полная резорбция опухоли, хороший косметический эффект и функциональные результаты. В качестве «удовлетворительного» рассматривали неполную резорбцию опухоли — уменьшение на 50% и более от исходных размеров, «неудовлетворительного» — случаи неполной регрессии опухоли — уменьшение опухоли менее, чем на 50% или её увеличение, сопровождавшиеся наличием рубцовых изменений от предшествующих вмешательств, птозом, колобомой и другими осложнениями.

Так же оценивали частоту развития осложнений, связанных с проведенным лечением: рубцовые изменения, диспигментация кожи, светобоязнь, птоз, косоглазие, замедление роста ресниц. Также была проведена сравнительная оценка косметического результата лечения.

Рентгенотерапевтический метод лечения гемангиом орбитальной области с защитой глаза применяется только в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Терапию опухоли проводили с использованием двух рентгенотерапевтических аппаратов: короткофокусного «РТА-02» и дистанционного «Xtrahl» фирмы Gulmay Medical Ltd. Диапазон напряжений генерирования аппарата «РТА-02» составил от 20 до 90 кВ, КФР — 10 см, «Xtrahl» — 40—220 кВ и 20 см соответственно.

РТ проводили фракционно разовыми дозами от 0,3 до 1,7 Гр. Разброс разовой дозы был обусловлен следующими факторами: возраст, размеры опухоли, суммарная доза излучения. Использовали последовательно несколько полей с интервалами между фракциями облучения с каждого поля от 1 недели до нескольких месяцев. Ритм облучения в первую очередь зависел от

размеров опухоли и скорости ее роста. Общее количество фракций зависело так же от размеров опухоли и скорости её роста, составляя 5—8 на курс, суммарная очаговая доза соответственно составляла от 8 до 12 Гр.

Обязательное соблюдение интервалов между фракциями облучения одного и того же поля от одной недели до нескольких месяцев является одной из защитных мер для детского организма. В один день облучали 1-3 поля. Облучение век и орбиты проводили с обязательной защитой глазного яблока от ионизирующего излучения протезами Балтина-Свердлова малых размеров.

Хирургическое лечение было выполнено 35 пациентам (3-я группа) — 5 мальчикам и 30 девочкам: криодеструкция использована в 13 случаях (37,1%), склерозирующая терапия в 12 (34,2%); 9 (25,7%) детям этой группы была выполнена орбитотомия. Реже выполняли лазерокоагуляцию и диатермокоагуляцию: соответственно в 4 (11,4%) и 2 (5,7%) случаях. Прошивание и фотодинамическая терапия были выполнены 1 пациенту (2,9%) .

При ГТ применяли преднизолон перорально. ГТ проводили только на 1-м году жизни ребенка. Продолжительность курса составляла 4—6 нед по физиологичной альтернирующей схеме, когда препарат принимали через день без снижения дозировки. Доза преднизолона составила в среднем 5 мг/кг. Суточную дозу преднизолона в таблетках делили на 2 приема: в 6 ч утра ребенок получал 2/3 дозы, в 9 ч утра 1/3 дозы препарата.

Тщательно собирали анамнез, систематизировали жалобы пациента, оценивали изменения мягких тканей лица. Пальпация костных структур позволяла планировать комплекс необходимых диагностических мероприятий.

Всем пациентам перед началом лечения было проведено клиническое обследование. Стандартное обследование и динамическое наблюдение пациентов включало: исследование реакции зрачков на свет, исследование фиксации движущимся объектом, пневмотонометрию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование. При необходимости проводили СКТ или МРТ.

Для обработки числовых данных использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе полная резорбция опухоли отмечена у 91,9% детей, частичная — у 8,1%. Отсутствие эффекта от комбинированного лечения не наблюдали.

Во 2-й группе полная резорбция опухоли отмечена у 84,9% детей, частичная у 15,1%. Отсутствие эффекта от комбинированного лечения не наблюдали.

В 3-й группе полная резорбция опухоли отмечена у 17,1% пациентов, частичная — у 68,6%. Следует отметить, что все случаи отсутствия эффекта наблюдались у 5 (14,3%) больных.

Наблюдавшиеся осложнения у детей с гемангиомами были связаны в основном с предшествующим лучевому лечению хирургическим или парахирургическим вмешательством. Косметические и функциональные результаты лечения у детей 3-й группы были существенно хуже ($p > 0,05$), чем у детей 1-й и 2-й групп. Это дефекты в виде грубых кожных рубцов, колобомы ресничного края, птоза, симблефарона, укорочения и несмыкания век, грубой диспигментации кожи (рис. 1). В результате обскурации глаза опухолью в

раннем детском возрасте (на 1-м году жизни) возникала высокая амблиопия. Давление опухоли на глазное яблока в раннем возрасте вызывало такие рефракционные осложнения как косоглазие и астизматизм.

Различий по частоте проявления таких осложнений, как птоз и косоглазие, выявлено не было, частота их составила 2,7 и 2,9% соответственно в 1-й и 3-й группах. В то же время у детей 1-й группы было отмечено 3 случая замедления роста ресниц, что не наблюдалось в остальных группах.

Наиболее частым осложнением были рубцовые изменения, встречавшиеся у 28,6% детей, причем это осложнение наблюдалось исключительно у детей 3-й группы, его частота составила 85,7%. Относительно часто в этой группе были отмечены грубая диспигментация кожи и обскурационная амблиопия: значения этих показателей составили соответственно 34,3% и 40,0%, что было значимо ($p < 0,05$) выше, чем у детей 1-й группы, где их частота была соответственно 2,7% (по 1 случаю в каждой группе). У детей 3-й группы была отмечена светобоязнь (5,7%), которая не наблюдалась в остальных группах.

Сравнительная оценка общей частоты осложнений показала, что во 2-й группе осложнений отмечено не было. Осложнения наблюдались у всех (100%) детей 3-й группы, в то время как в 1-й группе значение этого показателя было более чем в 5 раз ниже — 18,9% (рис. 2, см. таблицу).

Распределение детей с гемангиомой по частоте осложнений после лечения

Осложнения	1-я группа (n = 37)		2-я группа (n = 33)		3-я группа (n = 35)		Всего (n = 105)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Осложнения:								
рубцовые изменения	7	18,9	—	—	35	100*	42	40,0
колобома век	—	—	—	—	—	—	—	—
птоз	1	2,7	—	—	1	2,9	2	1,9
симблефарон	—	—	—	—	—	—	—	—
укорочение и несмыкание век	—	—	—	—	—	—	—	—
грубая диспигментация кожи	1	2,7	—	—	12	34,3*	13	12,4
обскурационная амблиопия	1	2,7	—	—	14	40,0*	15	14,3
светобоязнь	—	—	—	—	2	5,7	2	1,9
замедление роста ресниц	3	8,1	—	—	—	—	3	2,9
косоглазие	1	8,1	—	—	1	2,9	2	1,9
заворот ресниц	—	—	—	—	—	—	—	—
Нет осложнений	30	81,1	33	100	—	—	63	60,0

Примечание. * — различия достоверны (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующими значениями в 1-й группе; у некоторых детей отмечалось несколько видов осложнений.

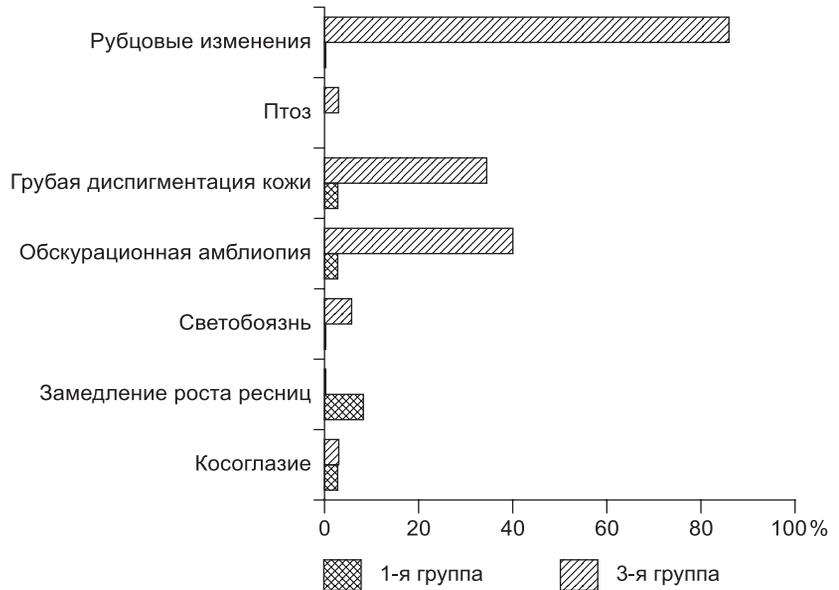


Рис. 1. Осложнения у детей с гемангиомами в 1-й и 3-й группах.

При оценке эффекта лечения гемангиомы так же учитывали косметические результаты. Почти в 2/3 случаев во всей выборке эффект был квалифицирован как «хороший» у 64,8% детей (рис. 3). У 30,5% пациентов отмечен «удовлетворительный» эффект (рис. 4) и только в 4 случаях (4,7%) — «неудовлетворительный» (рис. 5).

Сравнение показало наличие существенных межгрупповых различий по косметическому эффекту проведенного лечения (рис. 6). Так, у детей 1-й группы хороший косметический эффект наблюдался максимально часто — в 91,9% случаев, несколько реже у детей 2-й группы — у 84,9%. В то же время у детей 3-й группы частота хорошего косметического эффекта наблюдалась только в 17,1% случаев, значение показателя было достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в остальных двух группах.

Наряду с этим доля детей с удовлетворительным косметическим эффектом лечения в 3-й группе составила 68,6% и была значимо ($p < 0,05$) выше соответствующих значений в 1-й (8,1%) и 2-й (15,1%) группах.

Следует отметить, что все случаи неудовлетворительного косметического эффекта наблюдались в 3-й группе, где было 5 таких больных (14,3%). В то же

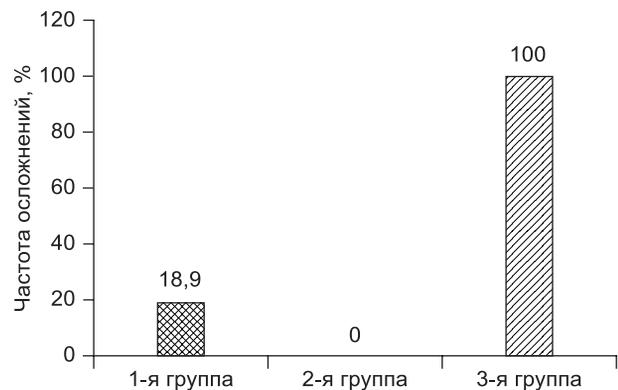


Рис. 2. Частота осложнений у детей с гемангиомами всех групп в зависимости от подхода к лечению.



Рис. 3. Хороший результат лечения гемангиом.
а — до лечения; б — после лечения.



Рис. 4. Удовлетворительный результат комбинированного лечения гемангиомы (ГТ + РТ и криодеструкция).



Рис. 5. Неудовлетворительный результат лечения гемангиомы (до комбинированного лечения ГТ + РТ произведены хирургическое иссечение гемангиомы и криодеструкция).
а — до лечения; б — после лечения.

время в 1-й и 2-й группах ни у кого из детей эффект лечения гемангиомы не был квалифицирован как «неудовлетворительный».

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что наиболее эффективным методом лечения гемангиом является применение общей ГТ и лучевой терапии, в частности, короткодистанционной РТ. Эти варианты терапии влияют на гемангиомы синергически, вызывая в них процессы, аналогичные процессам самопроизвольной инволюции и ускоряя их. Использование этих подходов к лечению гемангиом отличается более быстрым завершением процесса, что связано с высокой радиочувствительностью гемангиом у детей раннего возраста.

Средний срок регрессии был минимальным в группе ГТ + РТ — $17,2 \pm 3,9$ мес, в группе РТ значение показателя составило $20,0 \pm 5,2$ мес, в группе ГТ + РТ + ХВ — $22,0 \pm 4,4$ мес.

В течение ряда десятилетий разными авторами предпринимались попытки хирургического лечения гемангиом, однако хирургический метод лечения гемангиом лица у детей сопровождается высокой частотой рецидивов, грубыми косметическими дефектами, которые нередко приводят к ещё более выраженному уродству, чем сама опухоль [4, 5]. Об этом свидетельствуют и данные, полученные нами в ходе выполнения исследования. Отмечено, что предшествующие РТ хирургические и парахирургические вмешательства приводят к ухудшению стартовых условий для РТ, увеличению суммарных лучевых нагрузок, пролонгации курса лечения. Исследователи сходятся в том, что предпочтительно использование минимальных терапевтических доз ионизирующего излучения. В связи с этим в последние годы лучевое лечение гемангиом у детей претерпело значительную эволюцию, что отразило стремление специалистов уменьшить лучевую нагрузку на детский организм.

Ранее предполагалось, что лучевая терапия оказывает только разрушающее действие на ткань гемангиомы. Современный подход к лучевой терапии доброкачественных сосудистых новообразований предполагает, что ионизирующее излучение индуцирует инволюцию гемангиом, не способных к спонтанной регрессии и значительно ускоряет этот процесс. Понимание данного механизма позволило избежать применения высокодозного излучения [6]. При определении курса рентгенотерапии придерживаются тактики уменьшения суммарной дозы до $7,5-8$ Гр для пациентов первого

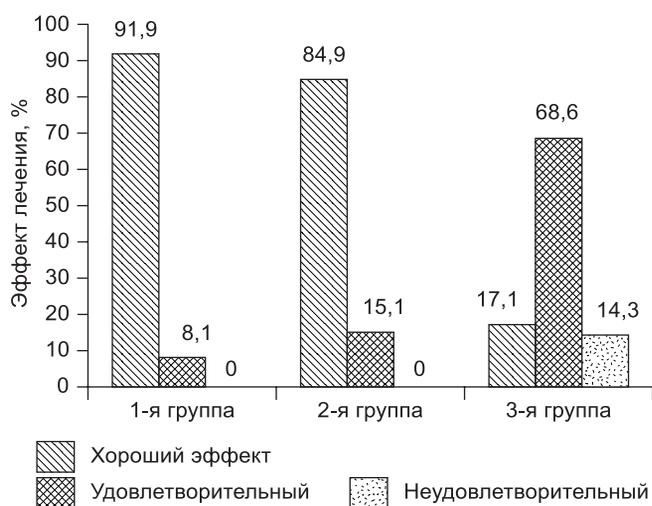


Рис. 6. Сравнительная оценка эффекта лечения в зависимости от подхода к лечению.

года жизни, а для детей старшего возраста суммарная доза может достигать 10—12 Гр. При этом разовая доза не должна превышать 1,7 Гр. Кроме того, необходимо фракционирование, с интервалами между фракциями, достигающими 3 мес. Побледнение и уплощение гемангиомы свидетельствуют о необратимой регрессии опухоли и могут служить показанием к прекращению лучевой терапии. Разумеется, после лечения необходимо наблюдение за такими пациентами, что было проведено нами в рамках выполнения настоящего исследования. Как и по наблюдениям других авторов [7, 8], у большинства пролеченных нами детей небольшие остатки гемангиом полностью исчезли в течение 3 лет. В настоящее время лучевой метод лечения детских гемангиом характеризуется использованием значительно меньших, чем ранее, разовых и интегральных доз с одновременным увеличением интервалов между фракциями облучения.

Оценивая применение ГТ, следует отметить, что несмотря на высокую эффективность и удобство перорального применения, системная кортикостероидная терапия вызывает серьезные побочные эффекты, среди которых: нервозность, раздражительность и бессонница. Также среди системных осложнений отмечается «кушингоидное» лицо, множественные язвы желудка, иммуносупрессия в виде грибковых поражений слизистой оболочки рта и снижения устойчивости к инфекциям, явления остеопороза, некоторая задержка роста [9]. Мы согласны с мнением исследователей о том, что изолированное применение кортикостероидов или хирургическое лечение не могут являться методом выбора при лечении детских гемангиом. М. El-Dessouky и соавт. указывают на снижение смертности на 2,5% и улучшение показателей редукции опухоли у детей, получавших комбинированную лучевую и кортикостероидную терапию [10]. Применение преднизолонотерапии позволяет отложить начало рентгенотерапии, а также снизить разовую дозу за фракцию до 0,5—0,75 Гр, что уменьшает общую лучевую нагрузку на организм ребенка, снижая риск развития постлучевых изменений тканей и нарушения развития костей лицевого скелета. Однако такой подход не позволяет избежать побочных эффектов гормонотерапии. Результаты нашего ис-

следования подтверждают недопустимость выжидательной тактики ведения гемангиом, мы согласны с мнением ряда исследователей, что задержка лечения может ухудшить косметические и функциональные результаты [3, 7]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности комбинированного лечения гемангиом, хорошем косметическом эффекте и снижении частоты осложнений. При этом проведение общей гормональной терапии минимизирует влияние больших суммарных и интегральных доз и интенсивного ритма облучения. Таким образом, комбинированный метод лечения гемангиом орбитальной и параорбитальных областей у детей, включающий рентгено- и гормонотерапию, является радикальным, эффективным и безопасным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подляшук Е.Л. Лучевое лечение гемангиом наружных покровов у детей. Радиология — практика. 2008; 1: 41—7.
2. Abry F., Kehrl P., Speeg-Schatz C. Hemangioma of the eyelids and orbit in children: therapeutic follow-up. J. Fr. Ophtalmol. 2007; 30 (2): 170—6.
3. Chik K.K., Chan H.B., Tan H.Y. Use of propranolol in infantile haemangioma among Chinese children. Hong Kong Med. J. 2010; 15 (5): 341—6.
4. Aldo Stamm J. F. N. Orbital cavernous hemangioma: Transnasal endoscopic management. Otolaryngology Head Neck Surg. 2009; 141: 794—5.
5. Batniji R.K., Williams E.F. An aesthetic approach to facial hemangiomas. Arch. Facial Plast. Surg. 2005; 7 (5): 301—6.
6. Вайнштейн Е.С., Бурдянская Е.И., Подляшук Е.Л. Отдаленные результаты рентгенотерапии ангиом орбитальной области и прилежащих к ней участков лица у детей. Офтальмологический журнал. 1982; 2: 71—5.
7. Буторина А.В. Современное лечение гемангиом у детей. Лечащий врач. 1999; 5: 61—4.
8. Plesner-Rasmussen H., Goldschmidt E. Capillary haemangiomas of the eyelids and orbit. Acta Ophthalmol. 1983; 61: 645—54.
9. Manju E., Jacobson J., Simon S., Amy Jo Nopper. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. Arch. Dermatol. 2004; 140: 963—9.
10. El-Dessouky M., Raine P.A., Young D.G. Kasabach-Merritt syndrome. J. Pediatr. Surg. 1988; 23: 109—11.

REFERENCES

1. Podlyaschuk E.L. Radiation therapy of hemangiomas integument in children. Radiologiya — praktika. M., 2008; 1: 1—7 (in Russian).
2. Abry F., Kehrl P., Speeg-Schatz C. Hemangioma of the eyelids and orbit in children: therapeutic follow-up. J. Fr. Ophtalmol. 2007; 30 (2): 170—6.
3. Chik K.K., Chan H.B., Tan H.Y. Use of propranolol in infantile haemangioma among Chinese children. Hong Kong Med. J. 2010; 15 (5): 341—6.
4. Aldo Stamm J. F. N. Orbital cavernous hemangioma: Transnasal endoscopic management. Otolaryngology Head Neck Surg. 2009; 141: 794—5.
5. Batniji R.K., Williams E.F. An aesthetic approach to facial hemangiomas. Arch. Facial Plast. Surg. 2005; 7 (5): 301—6.
6. Vaynshteyn E.S., Burdyanskaya E.I., Podlyaschuk E.L. Long-term results of radiotherapy angiomas orbital region and adjacent face areas in children. Oftal'mologicheskii zhurnal. 1982; 2: 71—5 (in Russian).
7. Butorina A.V. Modern treatment of hemangiomas in children. Lechaschiy vrach. 1999; 5: 61—4 (in Russian).
8. Plesner-Rasmussen H., Goldschmidt E. Capillary haemangiomas of the eyelids and orbit. Acta Ophthalmol. 1983; 61: 645—54.
9. Manju E., Jacobson J., Simon S., Amy Jo Nopper. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. Arch. Dermatol. 2004; 140: 963—9.
10. El-Dessouky M., Raine P.A., Young D.G. Kasabach-Merritt syndrome. J. Pediatr. Surg. 1988; 23: 109—11.

Поступила 06.03.14
Received 06.03.14