

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ARŪNAS STRUMILA

Vaikų hemangiomų prognozės ir gydymo veiksmingumo
vertinimas infraraudonųjų spindulių termografija

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Vilnius, 2018

Disertacija rengta 2013–2017 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrologijos ir chirurgijos klinikoje, Vaikų ligoninėje, viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filiale, Vaikų chirurgijos centre.

Mokslinis vadovas – prof. dr. Virgilijus Beiša (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1. ĮVADAS	7
2. DARBO AKTUALUMAS IR MOKSLINIS NAUJUMAS	7
3. DARBO TIKLAS IR UŽDAVINIAI	9
4. LITERATŪROS APŽVALGA	10
4.1. Istorija	10
4.2. Epidemiologija	11
4.3. Patogenezė	13
4.3.1. Endotelio kamieninių ląstelių teorija	14
4.3.2. Audinių hipoksijos teorija	15
4.3.3. Placentos teorija	15
4.4. Histologija.....	16
4.5. Klasifikacija.....	17
4.6. Klinika.....	21
4.7. Diagnostika	23
4.8. Komplikacijos	24
4.8.1. Išopėjimas	25
4.8.2. Kvėpavimo takų obstrukcija.....	26
4.8.3. Regos sutrikimai.....	27
4.8.4. Kepenų infantilinės hemangiomos	28
4.9. Gydymas	29
4.9.1. Sisteminė / lokali terapija vaistais.....	34
4.9.1.1. Propranololis	34
4.9.1.2. Kortikosteroidai	37
4.9.1.3. Vinkristinas	39
4.9.1.4. Interferonas α	40
4.9.1.5. Imikvimodas	40
4.9.2. Gydymas medicininiais lazeriais.....	41

4.9.2.1. Pulsinis dažų lazeris	41
4.9.2.2. Nd:YAG lazeriai (neodimiu aktyvinti itrio aliuminio granato lazeriai)	42
4.9.3. Chirurginis gydymas	43
4.10. Infantilinių hemangiomų termografija	44
4.11. Literatūros apibendrinimas	45
5. TYRIMO METODIKA	47
5.1. Tiriamųjų įtraukimas į tyrimą, tyrimo etapai	47
5.2. Procedūros tiriamųjų vizitų metu	48
5.2.1. Demografinių duomenų rinkimas	48
5.2.2. Klinikinis hemangiomos vertinimas	48
5.2.3. Standartizuotos fotografijos	49
5.2.4. Hemangiomos paviršiaus temperatūros matavimas	49
5.2.5. Ultragarsinis tyrimas	52
5.2.6. Kraujo tyrimas	52
5.2.7. Gydymas	52
5.3. Tiriamųjų grupių sudarymas	53
5.4. Statistinės duomenų analizės metodai	55
5.5. Imties dydžio skaičiavimas	55
6. TYRIMO REZULTATAI	57
6.1. Bendri tiriamųjų duomenys	57
6.2. Stebėtų (negydytų) IH grupė	61
6.2.1. Infraraudonųjų spindulių termometrijos duomenys	65
6.2.2. Infraraudonųjų spindulių termografijos duomenys	66
6.3. Gydytų IH grupė	70
6.3.1. Infraraudonųjų spindulių termometro duomenys	74
6.3.2. Infraraudonųjų spindulių termografijos duomenys	75
6.4. Stebėtų IH grupės proliferacijos veiksnių nustatymas	86
7. REZULTATŲ APTARIMAS	95
7.1. Stebėtų IH grupė	96
7.2. Gydytų IH grupė	98
7.3. Stebėtų IH grupės proliferacijos rizikos veiksniai ir jų diagnostinė reikšmė	100
IŠVADOS	103
TYRIMO TRŪKUMAI	104

METODINĒS REKOMENDACIJOS	105
PUBLIKACIJŪ SĀRĀŠAS	106
DISERTACIJOS TEMA SKAITĪTYTI PRANEŠĪMAI	107
LITERATŪROS SĀRĀŠAS	108
PRIEDAI	118
PADĒKA	126

SANTRUMPOS

AUC – plotas po ROC kreive (angl. *area under the ROC curve*)

IH – infantilinė hemangioma

IHP – infantilinės hemangiomos paviršius

IS – infraraudonieji spinduliai

NICH – nenykstančios įgimtos hemangiomos (angl. *non-involuting congenital hemangiomas*)

PT – paviršiaus temperatūra

PVT – paviršiaus vidutinė temperatūra

RICH – greitai nykstančios įgimtos hemangiomos (angl. *rapidly involuting congenital hemangiomas*)

ST – sisteminė terapija

ŠS – šansų santykis

VAS – vaizdinė analogijų skalė

VAS-D – infantilinės hemangiomos iškilimo virš odos paviršiaus vaizdinė analogijų skalė

VAS-S – infantilinės hemangiomos paviršiaus spalvos vaizdinė analogijų skalė

1. ĮVADAS

Žodis hemangioma yra kilęs iš graikų kalbos žodžių *haema* (αἷμα) – kraujas, *angeio* (αγγείο) – kraujagyslės ir *-oma* (-ωμα) – navikas. Infantilinė hemangioma – tai kraujagyslinis navikas, kuris yra dažniausias vaikų gerybinis navikas. Nors infantilinė hemangioma labai dažnas navikas, tačiau jo etiologija ir patogenezė iki šiol nėra iki galo aiški [1-3].

Infantilinė hemangioma turi savo specifinę eigą. Šiam augliui būdingas neprognozuojamas augimas (proliferacijos stadija) ir vėlesnis savaiminis nykimas [4]. Per pirmąsias dienas po gimimo 1–2 procentų naujagimių diagnozuojamos infantilinės hemangiomos. Dauguma hemangiomų nustatoma 1–4-ą gyvenimo savaitę (amžiaus mediana – 2 savaitės), o giliosios (poodinės) hemangiomos – vidutiniškai tik nuo 2–3 mėnesio amžiaus. Maždaug 4–10 procentų vienerių metų amžiaus vaikų randamos infantilinės hemangiomos [2, 5-8]. Mergaitėms šis auglys yra daug dažnesnis nei berniukams, santykis remiantis atliktomis studijomis yra nuo 3:1 iki 4:1 [9].

Šios ligos eiga apie 70–80 procentų atvejų yra gerybinė, užtenka jas tik stebėti ir gydymas nereikalingas. Tačiau apie 24 procentai infantilinių hemangiomų gali sukelti didelių komplikacijų ir jas reikia kuo skubiau gydyti [9-11]. Infantilinių hemangiomų gydymo tikslai – kuo anksčiau sustabdyti naviko augimą, pagreitinti naviko nykimą siekiant išvengti estetinių problemų ir regėjimo, klausos, kvėpavimo funkcijų sutrikimo [12].

2. DARBO AKTUALUMAS IR MOKSLINIS NAUJUMAS

Per pastaruosius devynerius metus labai pasikeitė infantilinių hemangiomų gydymas. 2008 metais C. Leaute-Labreze nustačius, kad propranololis labai efektyviai veikia hemangiomą, sisteminė infantilinių hemangiomų terapija tampa pirmiausia pasirenkamu metodu [13]. Nors dėl gydymo šiandien diskusijų labai nedaug, tačiau gydymo indikacijos išlieka gana subjektyvios.

Daugelyje straipsnių pažymima, kad gydymą reikia pradėti kuo anksčiau siekiant išvengti komplikacijų, tačiau objektyvių indikacijų, kuriomis remiantis gydymą būtų galima pradėti labai anksti, dar nėra [14-17]. Literatūroje minima, kad dėl didelio hemangiomų heterogeniškumo dėl gydymo reikalingumo turi nuspręsti konsultuojantis daktaras, remdamasis savo ir klinikos praktika. Absoliučios gydymo indikacijos yra šios: hemangiomos išopėjimas, kraujavimas, didelis dydis, funkcijų sutrikimas (akių, vokų, lūpų, nosies, gerklų hemangiomos), širdies nepakankamumas [1, 2, 9, 11, 12, 14, 18, 19]. Šios būklės atsiranda, kai hemangioma sukelia komplikacijų. Gydymo rezultatas būtų geriausias, jeigu gydymą pradėtume anksčiau, nei atsiranda minėtos komplikacijos.

Literatūroje šiuo metu tyrinėjami įvairūs kraujo serumo žymenys, kurių kiekis kraujyje keičiasi esant skirtingoms hemangiomos stadijoms. Šių tyrimų tikslas – nustatyti kraujo serumo faktorių, pagal kurio kiekį kraujyje būtų galima nuspręsti, ar pacientui skirti gydymą ar jį stebėti. Tačiau tokio kraujo serumo žymens dar nesurasta. Kraujo serumo tyrimai turi keletą trūkumų. Pirmas – tai invazinis tyrimas. Kitas trūkumas tas, kad hemangiomos populiacijoje yra dažnos, todėl atlikti šiuos tyrimus visiems vaikams būtų per brangu (kiekvienam vaikui reikėtų atlikti po keletą tokių tyrimų) [20-23].

1975 metais pasirodė pirmasis straipsnis apie infantilinių hemangiomų diagnostiką infraraudonųjų spindulių termometru [24]. Šis metodas ilgą laiką buvo užmirštas ir tik 1990–2000 metais A. K. Saxena su kolegomis aprašė atliktą tyrimą, kuriame jis infraraudonųjų spindulių termometru stebėjo 102 pacientus, turinčius infantilinių hemangiomų [25]. Vėliau ir kiti autoriai šį tyrimą apibūdino kaip saugų ir nepavojingą vaikams, siekiant objektyviau įvertinti hemangiomų gydymo rezultatus.

Atlikus literatūros analizę, galima daryti išvadą, kad šiuo metu nėra objektyvaus tyrimo, kuris leistų nustatyti, kuri hemangioma sparčiai didės ir komplikuosis. Todėl tyrėjai vis ieško naujų metodų, kurie leistų numatyti infantilinės hemangiomos proliferacijos galimybes.

Infantilinių hemangiomų gydymas Vaikų ligoninėje, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale, taikomas jau daugiau kaip 20 metų. Remiantis klinikine praktika ir literatūros duomenimis, buvo iškelta hipotezė, kad infantilinės hemangiomos paviršiaus temperatūra gali būti viena iš objektyvių gydymo skyrimo indikacijų ir padėtų įvertinti gydymo efektyvumą. Remdamiesi šio tyrimo duomenimis, gydytojai galės laiku skirti gydymą ir tai leis optimizuoti lazerio procedūrų kiekį ir (ar) įvertinti sisteminės terapijos veiksmingumą.

3. DARBO TIKLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas

Nustatyti ir įvertinti vaikų infantilinių hemangiomų stebėjimo ir gydymo veiksmingumo prognozinis kriterijus naudojant infraraudonųjų spindulių termografijos metodą.

Tyrimo uždaviniai

1. Nustatyti vaikų infantilinių hemangiomų paviršiaus temperatūrų diagnostines reikšmes infraraudonųjų spindulių termometrijos metodu.
2. Nustatyti ir įvertinti infantilinės hemangiomos paviršiaus aukščiausias ir vidutines temperatūrų diagnostines reikšmes infraraudonųjų spindulių termografijos metodu.
3. Išsiaiškinti stebėtos grupės vaikų infantilinių hemangiomų proliferacijos rizikos veiksnius ir įvertinti jų diagnostinę reikšmę.
4. Nustatyti infraraudonųjų spindulių termografijos metodo galimybes vaikų infantilinių hemangiomų gydymo efektyvumui įvertinti.

Ginamieji teiginiai

Infraraudonųjų spindulių termografijos metodas leidžia prognozuoti infantilinių hemangiomų eigą ir vertinti gydymo veiksmingumą.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1. Istorija

Jau nuo antikos laikų daugelis tautų tikėjo, kad nėštumo metu mamos emocijos nulemia vaiko fenotipo pokyčius. Senovės Graikijoje buvo manoma, kad gimę vaikai yra panašūs į statulas, kuriomis motinos žavėjosi būdamos nėščios. Spartoje karalius Likurgas įsakė nėščioms moterims žiūrėti tik į tokių stiprių ir gražių vyrų statulas kaip Dzeuso ir Spartos karalienės Ledos sūnų Kastoro ir Polideuko. Romėnų gamtininkas ir filosofas Plinijus Vyresnysis (23–79 m.) savo knygoje „Gamtos istorija“ (Naturalis Historia) rašė, kad vaiko fenotipą nulemia abiejų tėvų emocijos pastojimo metu. Jis aiškino, kad tik dėl žmonių plataus mąstymo galimybių vaikai gimsta tokie skirtingi, o vangiai mąstantys gyvūnai negali nulemti didelės fenotipo įvairovės. Galenas (131–201 m.) manė, kad nėščiai moteriai užtenka tik pažiūrėti į paveikslą ir tai gali nulemti fenotipo pokyčius (Turner, 1731).

Viduramžiais šis požiūris jau buvo įtrauktas į medicinos doktrinas. Iki tol vyravusią nuomonę, kad mama gali daryti įtaką tik fenotipo pokyčiams, papildė teiginiai, kad mama gali nulemti ir apsigimimus. Buvo manoma, kad hemangiomos ir apgamai – tai įspaudai, sukelti vaikui įvairių mamos emocijų nėštumo laikotarpiu: galbūt nėščioji labai sunerimo pamačiusi kraują, turėjo neįprastų mitybos įpročių, vartojo pernelyg daug raudonų vaisių arba per ilgai žiūrėdavo į ryškių spalvų objektus. Taip atsirado terminas „mamos vaizduotė“ (lot. *imaginatio gravidarum*). Aiškino labai paprastai: jeigu nėščioji patiria smarkų išgąstį, tai persiduoda negimusiam vaikui ir jam atsiranda odos defektų. Šis paprastas paaiškinimas, iš kur atsiranda hemangiomos ir apgamai, vyravo maždaug iki XVII–XVIII amžiaus.

XVIII amžiuje mokslininkams pradeda kilti abejonių. Vienas pirmųjų pradėjusių abejoti šia teorija buvo britų ginekologas Williamas Smellie. Jis savo abejones aiškino tuo, kad nors daugelis moterų nėštumo metu susidūrė su

smurtu, matė įvairių nelaimingų atsitikimų, tačiau joms gimė sveiki kūdikiai. Pirmąjį perspektyvųjį klinikinį tyrimą šia tema atliko W. Smellie mokinys daktaras Williamas Hunters. Klausinėdamas moteris apie psichologinius išgyvenimus nėštumo metu, W. Hunteris neaptiko jokio ryšio tarp motinų psichologinių traumų ir įgimtų odos anomalijų. 1754 metais Johnas Hunteris, W. Hunterio brolis, įrodė, kad nėra tiesioginės jungties tarp mamos ir jos dar negimusio kūdikio kraujotakos sistemų.

XIX amžiaus pabaigoje galutinai atmetama *imaginatio gravidarum* teorija. Tuo metu atliekami moksliniai tyrimai siekiant paaiškinti hemangiomų prigimtį ir atsiradimą.

4.2. Epidemiologija

Iki 1980 metų nebuvo bendros kraujagyslinių darinių skirstymo schemos. Todėl hemangiomomis buvo vadinama didžioji dalis visų kraujagyslinių darinių. 1982 metais Mulliken ir Glowacki pasiūlė kraujagyslinius darinius skirstyti į dvi dideles grupes: hemangiomos ir malformacijos. Šis skirstymas paremtas histologija ir klinika. Literatūroje daugelis studijų, kuriose skaičiuotas infantilinių hemangiomų dažnis populiacijoje, yra atliktos iki 1980 metų. Todėl dėl dažnio vis kyla diskusijų: manoma, kad iki tų metų atliktose studijose pateikiamas dažnis nėra tikslus, nes nesant aiškios klasifikacijos į hemangiomos sąvoką pakliūdavo ir kitos kraujagyslių ligos, ne tik infantilinės hemangiomos [26]. Literatūroje dažniausiai nurodoma, kad infantilinių hemangiomų dažnis yra net didesnis kaip 10 procentų [2, 5, 6], tačiau naujausių tyrimų duomenimis – apie 4–5 procentus išnešiotiems naujagimiams ir 2,6–9,9 procento vyresniems vaikams (iki vienu metų) [8] [7, 9, 27]. Apie 20 procentų vaikų turi daugiau nei vieną hemangiomą [16].

Pagrindiniai veiksniai, padidinantys galimybę atsirasti infantilinei hemangiomai: europidai, mažas gimimo svoris, neišnešiotumas, naujagimio lytis. Mažiau lemiantys veiksniai: daugiavaisis nėštumas, vyresnis mamos

amžius, placentos pirmeiga, preeklamsija, chorionų gaurelių biopsija, kraujavimas iš makšties prieš gimdymą [28].

Nagrinėjant demografinius veiksnius, infantilinės hemangiomos dažniausiai aptinkamos europidams [7, 9, 29]. Baltaodžiams išnešiotiems naujagimiams infantilinių hemangiomų dažnis yra apie 9,9 procento [7]. Japonijoje šis dažnis jau daug mažesnis – tik 1,7 procento [30]. Amerikoje atlikto afroamerikiečių naujagimių tyrimo duomenimis, infantilinių hemangiomų dažnis sudaro 1,4 procento. Taivano vaikams jų dažnis yra tik 0,2 procento [31, 32]. Remiantis tuo, kad infantilinės hemangiomos labai sėkmingai gydomos beta blokatoriais, iškelta teorija, kad mongoloidai ir negridai gali turėti „endogeninį beta blokatorių“, kuris neleidžia vystytis infantilinei hemangiomai [9, 33].

Daugelis studijų autorių nurodo, kad mergaitėms šis auglys yra gerokai dažnesnis nei berniukams – santykis remiantis atliktomis studijomis yra nuo 3:1 iki 4:1 [7, 9, 29]. Įdomu tai, kad neišnešiotų naujagimių grupėje šis santykis artėja prie 1:1 [34, 35]. Galimas paaiškinimas – kad dažniausiai neišnešioti naujagimiai yra berniukai.

Holmdahl 1955 metais išleistame straipsnyje teigė, kad išnešiotiems ir neišnešiotiems naujagimiams infantilinių hemangiomų dažnis yra vienodas, tačiau jo atliktame tyrime buvo įtraukti tik keli neišnešioti naujagimiai, palyginti su išnešiotų naujagimių grupe. 1986 metais atliktame tyrime Amir jau nurodo, kad neišnešiotiems naujagimiams, kurių svoris gimus mažesnis už 1000 g, infantilinės hemangiomos dažnis yra 23 procentai. Jeigu svoris nuo 1000 g iki 1500 g, tai infantilinės hemangiomos dažnis – 15 procentų [34]. 2008 metais atliktas didelės apimties tyrimas, kuriame nustatyta, kad neišnešiotiems naujagimiams, kurių svoris mažesnis nei 1000 g, infantilinės hemangiomos dažnis yra 30 procentų. Šiame tyrime atlikta daugianarė logistinė regresija parodė, kad mažas naujagimio svoris (mažesnis nei 2500 g) buvo reikšmingiausias veiksnys infantilinei hemangiomai atsirasti ir kad mažėjant gimimo svoriui nuo 2500 g kas 500 g šios hemangiomos atsiradimo rizika padidėja 40 procentų [36].

Vienas iš galimų veiksnių yra mamos amžius. Vyresnio amžiaus moterims yra didesnė rizika susilaukti infantilinę hemangiomą turinčio naujagimio. Tai paaiškinama tuo, kad vyresniame amžiuje dažniau pasitaiko placentos patologinių pokyčių (placentos pirmeiga, retroplacentinė hematoma, placentos infarktas, kraujagyslinės jungtys) ir preeklampsija, o šios būklės didina infantilinės hemangiomos atsiradimo riziką [29]. Papildomi veiksniai, padidinantys riziką, yra vaistai nuo nevaisingumo, eritropoetinas, pirmagimis. Daugiavaisio nėštumo metu taip pat didėja infantilinės hemangiomos atsiradimo rizika, nes vaikai dažniau gimsta mažesnio svorio, o tai yra vienas iš pagrindinių infantilinės hemangiomos atsiradimo veiksnių.

Studijų, tiriančių choriono gaurelių biopsijos ir amniocentezės įtaką infantilinei hemangiomai išsivystyti, duomenys yra labai prieštaringi. Naujausi tyrimai parodė, kad rizika labiausiai didėja atlikus chorionų gaurelių biopsiją per gimdos kaklelį [37].

Hemangiomos atsiradimas yra sporadinis, šeiminė anamnezė būdinga apie 12 procentų atvejų. Dvynių tyrimai parodė, kad paveldimumo veiksnys nėra reikšmingas. Tačiau jeigu pirmos eilės giminaičiai turėjo hemangiomų, tai infantilinės hemangiomos susidarymo rizika padidėja maždaug du kartus. Keletas studijų pateikia duomenis, kad hemangiomos gali būti susijusios su 5q31-33 chromosomos pakitimais [2, 29, 31, 38].

4.3. Patogenezė

Nepaisant labai intensyvių tyrinėjimų, infantilinių hemangiomų patogenėzė nėra iki galo aiški. Tyrinėjant infantilinės hemangiomos neovaskuliarizaciją, diskutuojama dėl dviejų kraujagyslių atsiradimo mechanizmų: angiogenezės ir vaskulogenezės. Angiogenezė – tai naujų kraujagyslių atsiradimas iš esamų kraujagyslių. Angiogenezės metu sunyksta pamatinė membrana, daugėja endotelio ir perivaskulinių ląstelių. Vaskulogenezės metu kraujagyslės formuojasi *de novo* iš kamieninių ląstelių [3]. Infantilinės hemangiomos

atsiradimą ir vystymąsi mėgina aiškinti kelios teorijos: endotelio kamieninių ląstelių, audinių hipoksijos ir placentos teorijos [9, 11, 26].

4.3.1. Endotelio kamieninių ląstelių teorija

Vaikų, kuriems nustatyta infantilinė hemangioma, kraujyje endotelio kamieninių ląstelių kiekis yra didesnis. Manoma, kad infantilinė hemangioma atsiranda iš šių kamieninių ląstelių. Vėliau ji proliferuoja vaskulogenezė būdu, susidaro naujos kraujagyslės. Proliferacijos stadijoje šių kamieninių ląstelių daugėja ir iš jų formuojasi endotelio ląstelės bei pericitai, išskiriamas didelis kiekis angiogenezės proteinų: VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius), bFGF (fibroblastų augimo faktorius), IGF-2 (į insuliną panašus augimo faktorius), MMP-9 (matrikso metalo proteinazė 9). Tuo metu aktyvuojamas Notch signalinis kelias, kuris priverčia daugiagalvę (multipotencinę) hemangiomos kamieninę ląstelę virsti į hemangiomos endotelinę ląstelę [39]. Hemangiomos endotelio ląstelės membranoje atsiranda GLUT-1. Šis baltymas yra specifinis hemangiomų žymuo, būdingas tik infantilinėms hemangiomoms, įgimtos hemangiomos ir kraujagyslių malformacijos šio baltymo endotelio membranose neturi [1]. Esant involiucijos stadijai, endotelio ląstelėse prasideda apoptozė, jų diferenciacija ir lieka nedidelis kiekis išsiplėtusių kraujagyslių, infantilinės hemangiomos audinys keičiamas fibrolipoma. Fibrolipomos atsiradimas hemangiomoje aiškinamas tuo, kad hemangiomos kamieninės ląstelės turi potencijos virsti adipocitais [40]. Naujausi tyrimai su gyvūnais šią endotelio kamieninių ląstelių teoriją tik sustiprino. Suleidus endotelio kamieninių ląstelių nuslopintos imuninės sistemos pelėms, toje vietoje atsiranda į hemangiomą panašūs GLUT-1 teigiami kraujagysliniai dariniai [41].

4.3.2. Audinių hipoksijos teorija

Hipoksija yra vienas iš pagrindinių kraujagyslių proliferacijos veiksnių. Manoma, kad infantilinė hemangioma gali būti homeostazinis bandymas normalizuoti audinių hipoksiją. Remiantis epidemiologiniais duomenimis, dažniausiai infantilinės hemangiomos nustatomas mažo gimimo svorio vaikams, o dažniausia mažo gimimo svorio priežastis – vaisiaus hipoksija. Kita su infantiline hemangioma susijusi liga yra neišnešiotų naujagimių retinopatija, kurios pagrindinė priežastis yra išemija. Gliukozės pernašos baltymas GLUT-1 yra jautrus hipoksijos žymuo. Šio baltymo dar randama embriono audiniuose, smegenyse, tinklainėje, placentoje ir endoneuriume. Esant hipoksijai, GLUT-1 atsiranda kraujagyslių endotelio ląstelių membranoje ir šios ląstelės išskiria angiogeninius proteinus, kurie skatina kamieninių ląstelių pasirodymą hipoksijos vietoje. Tyrėjų nuomone, šie visi veiksniai ir skatina infantilinę hemangiomą hipoksijos vietoje [9, 11, 26].

4.3.3. Placentos teorija

Tyrinėjant infantilinę hemangiomą ir placentą nustatyta, kad daugelis imunohistocheminių žymenų – GLUT-1, Lewis Y antigenas, merosinas, CCR6, CD15, IDO – yra panašūs. Kiti kraujagysliniai dariniai neturi tokio bendrumo su placenta. Placentos teorija teigia, kad nuo placentos atskyla keletas kamieninių ląstelių, kurios patenka į vaisiaus kraujotaką ir iš šių ląstelių formuojasi infantilinė hemangioma. Ši teorija paaiškintų, kodėl infantilinės hemangiomos dažniau pasitaiko esant placentos pirmeigai, preeklampsijai ir kai atliekama chorionų gaurelių biopsija [42].

D. Darrow ir kt., T. Itinteang ir kt. savo straipsniuose aprašo „vienijančią“ teoriją. Pagal šią teoriją, infantilinė hemangioma išsivysto iš hemogeninio endotelio netipiškos proliferacijos ir diferenciacijos. Šis hemogeninis endotelis turi nervinės kėtos ląstelių fenotipą ir galimybę diferencijuotis į endotelį,

kraujodaros ir mezenchimines ląsteles ar neuronus. Jis iškėlė hipotezę, kad placentos choriono gaurelių mezenchiminės ląstelės patenka į vaisiaus kraujotaką ir sukelia embolizaciją. Į šią vietą iš nervinės keteros segmentiniais keliais pradeda migruoti ląstelės. Manoma, kad ir kamieninės endotelio ląstelės iš vaisiaus kraujo migruoja į embolizuotą vietą. Jeigu embolizacija įvyksta pirmais nėštumo mėnesiais, į pažeidimo vietą migruoja didelis kiekis ląstelių, tada susiformuoja segmentinės hemangiomos. Įvykus embolizacijai vėlesniais nėštumo mėnesiais, susidaro lokali infantilinė hemangioma [9, 42]. Visos šios ląstelės embolizacijos vietoje pradeda išskirti citokinus, skatinančius angiogenezę.

Proliferacijos metu infantilinėje hemangiomoje daugėja angiogenezės faktorių: VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius), bFGF (fibroblastų augimo faktorius), IGF-2 (į insuliną panašus augimo faktorius), MMP-9 (matrikso metalo proteinazė 9). Taip pat randamasIDO (indolamino 2,3-deoksigenazė) – baltymas, kuris lėtina hemangiomos involiuciją, slopindamas citotoksinių T limfocitų atsaką. Involiucijos metu dėl infantilinėje hemangiomoje sumažėjusio azoto oksido, angiogeninių faktorių kiekio ir padidėjusio interferono beta ir ICAM (tarpląstelinės adhezijos molekulės) kiekio prasideda endotelio apopotozė ir hemangiomos nykimas [4, 9].

4.4. Histologija

Proliferacijos ir ankstyvos involiucijos stadijos hemangioma yra aiškiai apibrėžtas, neinkapsuliuotas darinys raudonu paviršiumi. Vėliau involiucijos metu konsistencija minkštėja, ribos nėra aiškios, paviršius šviesėja. Histologinis hemangiomos vaizdas priklauso nuo jos stadijos. Proliferacijos ir vėlyvosios involiucijos stadijų hemangiomos histologinis vaizdas skiriasi labiausiai. Aiškios ribos tarp proliferacijos ir ankstyvosios involiucijos stadijų nėra.

Proliferacijos stadijos hemangioma sudaro aiškių ribų kapiliarų masė, neturinti kapsulės. Kapiliarai iškloti endotelio ląstelėmis, pamatinė membrana daugiasluoksnė, aplink kapiliarus išsidėstę pericitai. Proliferuojantys kapiliarai išsidėsto lobulėmis, jas atskiria fibrozinės pertvaros arba įsiterpęs normalus audinys. Priklausomai nuo supančio audinio kapiliarų lobulės gali susimaišyti su tiesiųjų raumenų skaidulomis, periferiniais nervais, seilių liaukomis ir adipocitais. Šioje stadijoje vyksta aktyvus ląstelių dalijimasis, labai ryškūs ląstelių proliferacijos žymenys. Dėl labai aktyvios kraujotakos ir nesant arterioveninių šuntų, hemangiomai būdingos išsiplėtusios drenuojančios venos [9, 11].

Involiucijos stadijoje pradeda mažėti mitozijų skaičius, daugėja mastocitų. Hemangiomos kapiliarų pradeda mažėti – prasideda apoptozė. Kapiliarų pamatinė membrana storėja, hialinizuoja. Kapiliarus pakeičia fibrozinis arba riebalinis audinys. Galiausiai lieka tik keletas išsiplėtusių kraujagyslių ir laisva fibrozinė stroma. Jei proliferacijos stadijos hemangioma buvo išopėjusi, tai involiucijos stadijai būdinga epidermio atrofija ir fibrozinis randinis audinys [16].

4.5. Klasifikacija

Iki 1982 metų aiškios kraujagyslinių darinių klasifikacijos nebuvo. Pagal kraujagyslių dydį šie pažeidimai buvo klasifikuojami į „braškines“, kapiliarines, kavernines hemangiomas. 1982 metais Mullikenas ir Glowackis pateikė kraujagyslinių darinių klasifikaciją. Šioje klasifikacijoje išskiriamos dvi pagrindinės grupės: hemangiomos ir kraujagyslinės malformacijos. Klasifikacija, sukurta remiantis klinikiniu vaizdu ir klinicine eiga, pateikiama 4.5.1 lentelėje.

4.5.1 lentelė. Mullikeno ir Glowackio klasifikacija

Hemangioma	Kraujagyslinė malformacija
Augimas vyksta dalijantis ląstelėms	Displazinis audinys
Gimus retai matoma, dažniausiai matoma balta dėmė, telangiektazijos	Darinys matomas nuo gimimo
Auga greičiau nei vaikas	Auga proporcingai su vaiku
Turi proliferacijos ir involiucijos stadijas	Regresijos nebūna
Spalva iš pradžių ryškiai raudona, vėliau patamsėja, vykstant involiucijai – šviesėja	Spalva priklauso nuo kraujagyslių, sudarančių pažeidimą. Spalva nesikeičia

Vėliau šią klasifikaciją patobulino Tarptautinė kraujagyslių tyrėjų draugija (angl. *International Society for the Study of Vascular Anomalies* – ISSVA). Visi odos kraujagysliniai pakitimai skirstomi į dvi dideles grupes: kraujagyslių malformacijas ir kraujagyslinius navikus (4.5.2 lentelė).

4.5.2 lentelė. Odos kraujagyslinių darinių klasifikacija (ISSVA 2014 m.)

Kraujagyslinės malformacijos	Kraujagysliniai navikai
Veninė malformacija	Gerybiniai:
Limfinė malformacija	infantilinė hemangioma
Kapiliarinė malformacija	įgimta hemangioma (NICH, RICH)
Arterioveninė malformacija ir fistulės	lobulinė kapiliarinė hemangioma
Mišrios malformacijos	Tufted angioma
	Lokaliai agresyvios:
	kapošiforminė hemangioendotelioma
	Kapoši sarkoma
	Piktybiniai navikai:
	angiosarkoma

Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojama morfologinė infantilinių hemangiomų klasifikacija. Ji remiasi infantilinės hemangiomos gyliu ir pasiskirstymu odos paviršiuje [28] (4.5.3 lentelė).

4.5.3 lentelė. Infantilinių hemangiomų morfologinė ir augimo klasifikacijos

Gylis	Pasiskirstymas paviršiuje	Augimo stadijos
Paviršinė	Fokalinė (lokali)	Proliferacija
Mišri	Segmentinė	Plato
Poodinė	Neaiškių ribų	Involiucija
	Multifokalinė	

Paviršinės infantilinės hemangiomos pačios dažniausios, jos būna odos paviršiuje, neturi poodinio komponento. Paviršinės hemangiomos turi specifinį potipį, kuris turi keletą pavadinimų – neproliferuojanti, abortinė, minimaliai auganti, tinklinė ar telangiektazinė paviršinė hemangioma. Jų išvaizda primena telangiektazinę dėmę su pašviesėjimais. Šioms hemangiomos būdinga tai, kad jos neturi akivaizdžios proliferacijos stadijos. Jų augimas būna minimalus. Taip pat jų involiucija prasideda anksčiau, kartais išnyksta iki metų amžiaus. Maždaug du trečdaliai šių hemangiomų yra galūnėse. Poodinėms infantilinėms hemangiomoms būdingas iškilęs gumbas su poodiniu komponentu. Poodinė infantilinė hemangioma išsidėsto po oda, oda nebūna pažeista, apžiūrint matomas gumbas, oda gali turėti melsvą atspalvį.

Lokalioms hemangiomoms apibūdinamos kaip išsivysčiusios iš centrinio taško, aiškių ribų, segmentinės hemangiomoms užima didelius odos plotus, turi aiškias ribas. Dalį hemangiomų sunku priskirti fokalinėms ar segmentinėms hemangiomoms – tai neaiškių ribų hemangiomoms (4.5.4 pav., 4.5.5 pav. ir 4.5.6 pav.). Segmentinėms hemangiomoms būdingas didesnis komplikacijų dažnis ir gretutinės ligos: nugaros smegenų patologija, lytinių organų, šlapimo takų anomalijos ir PHACE sindromas. Veido segmentinės infantilinės hemangiomoms skirstomos į keturias grupes: S1 – frontotemporalinė, S2 – maksiliarinė, S3 – mandibularinė, S4 – frontonazalinė.

4.5.4 pav. Paviršinė segmentinė infantilinė hemangioma



4.5.5 pav. Mišri fokalinė infantilinė hemangioma



4.5.6 pav. Paviršinė neaiškių ribų infantilinė hemangioma



Hemangiomas galima klasifikuoti pagal klinikinį vaizdą – išskiriamos proliferacijos, plato ir involiucijos stadijos. Proliferacijos stadija prasideda nuo

hemangiomas atsiradimo ir gali trukti iki 1 metų, hemangioma sparčiai didėja, vėliau prasideda infantilinės hemangiomas involiucija. Plato stadija – kai hemangioma nustoja augti ir ruošiasi nykimui. Šioje stadijoje nusistovi balansas tarp proliferuojančių ir involiuojančių ląstelių. Po plato prasideda involiucijos stadija, infantilinė hemangioma pradeda mažėti, šviesėti (4.5.7 lentelė).

4.5.7 lentelė. Infantilinės hemangiomas klasifikacija pagal augimo stadijas

Augimo stadijos	
Proliferacija	80 procentų dydžio išauga iki 3-io mėnesio. Gali augti iki 1 metų, labai retais atvejais – iki 2 metų.
Plato	Prasideda pasibaigus proliferacijai. Trunka iki kelių mėnesių.
Involiucija	Kol išnyksta infantilinė hemangioma. 90 procentų atvejų IH išnyksta iki 4 metų

4.6. Klinika

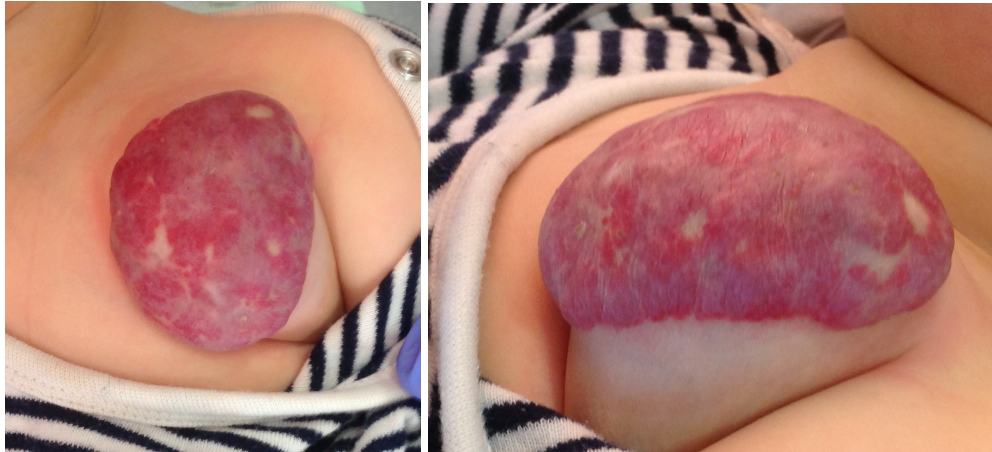
Paprastai hemangiomas atsiranda kelios dienos ar savaitės po gimimo, dažniausiai iki ketvirtos gyvenimo savaitės. Nuo 30 iki 50 procentų atvejų tik gimus galima rasti hemangiomas pirmtaką. Tai gali būti balta dėmė (kraujagyslių vazokonstrikcija) arba telangiektazijos [4, 43]. Dažniausia infantilinių hemangiomas lokalizacija – veidas (40 procentų atvejų) ir kaklas (20 procentų atvejų). Hemangiomas proliferacija prasideda pirmą antrą gyvenimo mėnesį. Tuo metu paviršinės infantilinės hemangiomas įgauna ryškiai raudoną spalvą, aplink jas matoma balta zona, išsiplėtusios venos ir ji pradeda kilti virš odos paviršiaus. Čiuopiant būna kieta, paviršius šiltas, nepulsuojantis. Paviršinės infantilinės hemangiomas sudaro 50–60 procentų

visų nustatytų hemangiomų. Poodinės hemangiomos (15 procentų atvejų) čiuopiamos kaip minkštas poodinis gumbas, oda virš jų normalios spalvos ar melsvo atspalvio. Mišrioms hemangiomoms (25–35 procentai atvejų) būdingas odos komponentas kaip paviršinės formos ir poodinis. Dažniausiai infantilinės hemangiomos būna lokaliai (67 procentai), rečiau – neaiškių ribų (16,4 procentai) ir segmentinės (13 procentai), rečiausiai – multifokalinės (3,6 procento). Iki trečio gyvenimo mėnesio hemangiomos išauga 80 procentų savo dydžio ir dažniausiai spartus augimas baigiasi apie penktą gyvenimo mėnesį. Didžiausią savo dydį infantilinė hemangioma pasiekia maždaug 9-ą gyvenimo mėnesį [44]. Nuo penkto mėnesio iki metų hemangioma didėja proporcingai kartu su vaiku [45]. Poodinėms ir mišrioms hemangiomoms būdingas keliais mėnesiais ilgesnis spartus augimo laikas nei paviršinėms. Retais atvejais hemangiomos gali augti iki 24 mėnesių [4]. Proliferacijos stadijos pabaigoje hemangiomos pasiekia savo maksimalų dydį, jis gali būti keli milimetrai, gali apimti pusę kūno. 80 procentų atvejų hemangiomos skersmuo neviršija 3 cm (4.6.1 ir 4.6.2 paveikslai) [9].

4.6.1 paveikslas. Proliferuojanti infantilinė hemangioma



4.6.2 paveikslas. Ta pati infantilinė hemangioma po 4 mėnesių



Tarp 6–12 mėnesių hemangiomos proliferacija baigiasi ir prasideda involiucija. Involiucijos metu infantilinė hemangioma plokštėja, jos centras baltėja, kraštuose spalva pasidaro šviesiai raudona. Apie 60 procentų atvejų regresija baigiasi ketvirtais gyvenimo metais. Septintais gyvenimo metais visiška regresija siekia 76 procentus. Maždaug nuo 50 iki 70 procentų atvejų regresavus hemangiomai odos paviršiuje lieka pakitusi odos tekstūra, telangiektazijos, fibrozinis riebalinis audinys, perteklinės odos klostės, pigmentacijos sutrikimai, anetoderma, randai [4, 9].

4.7. Diagnostika

Maždaug 90 procentų visų infantilinių hemangiomų diagnozuojama iš tipiškos išvaizdos ir klinikos, kitą dalį šių hemangiomų reikia ištirti detaliau.

Diagnozei nustatyti svarbiausi yra du klausimai:

- Ar pažeidimas atsirado po gimimo ar jau buvo gimus?
- Ar darinys po gimimo augo proporcingai kartu su vaiku, ar neproporcingai?

Darinio buvimas nuo gimimo ir proporcingas didėjimas kartu su vaiku siejamas su kraujagyslių malformacija ir įgimtomis hemangiomomis. Kraujagyslinės malformacijos ankstyvame amžiuje gali būti panašios į

infantilinę hemangiomą: portveino spalvos dėmė – į veido segmentinę hemangiomą, veninė malformacija – į poodinę infantilinę hemangiomą. Įgimtos hemangiomos išsivysto iki gimimo ir vaikui gimus jos jau nebeauga. Įgimtos hemangiomos skirstomos į dvi grupes: greitai nykstančios įgimtos hemangiomos (angl. *rapidly involuting congenital hemangiomas* – RICH) ir nenykstančios įgimtos hemangiomos (angl. *non-involuting congenital hemangiomas* – NICH). RICH įgimtos hemangiomos pradeda nykti iš karto po gimimo ir dažniausiai iki 1 metų amžiaus išnyksta. NICH gali šiek tiek sumažėti, suminkštėti, tačiau iki galo neišnyksta.

Kai diagnozė nėra tiksli ar reikia tiksliai nustatyti dydį, kad stebint ar gydant būtų galima įvertinti dydžio pokyčius, reikalingas detalesnis ištyrimas. Dažniausiai tiriama ultragarsu, nes šiam tyrimui atlikti nereikia sedacijos [9, 16]. Proliferacijos metu doplerinės echoskopijos būdu nustatomas aiškių ribų darinys su labai aktyvia kraujotaka, matomos daugiau nei penkios kraujagyslės kvadratiniam centimetrui, Doplerio poslinkis >2 kHz ir mažas rezistentiškumas. Involiucijos metu padidėja echogeniškumas, mažėja kraujagyslių skaičius. Echoskopijos jautrumas yra 84 procentai, specifiškumas – 98 procentai. Echoskopija labai svarbi diagnozuojant kepenų infantilines hemangiomas.

Tiksliausiai ribas ir aplinkinę anatomiją parodo magnetinio rezonanso tyrimas. Šiuo tyrimu galima tiksliai nustatyti darinio santykius su aplinkinėmis struktūromis. Šio tyrimo trūkumas – jis atliekamas sukėlus bendrąją nejautrą. MBR tomografija dažniausiai atliekama, kai reikia įvertinti galimą susijusią patologiją (PHASE, SACRA, PELVIS sindromus). Kompiuterinė tomografija atliekama labai retai, vis dažniau atliekamas MBR tomografijos tyrimas [9].

4.8. Komplikacijos

Apie 70–80 procentų infantilinių hemangiomų proliferacijos stadijoje šiek tiek padidėja ir savaime regresuoja nesukeldamos komplikacijų. Tačiau dalis

infantilinių hemangiomų gali sukelti organų funkcijai ar gyvybei pavojingų komplikacijų. Haggstrom su bendraautoriais atlikę tyrimą nustatė, kad apytiksliai 24 procentams pacientų, besikreipiančių į tretinio lygio centrus, infantilinės hemangiomos būna komplikuotos, todėl reikia skubaus gydymo [10]. Dažniausiai nustatoma lokali komplikacija – išopėjimas. Gyvybei pavojingų komplikacijų gali sukelti kvėpavimo takų, kepenų, žarnų infantilinės hemangiomos. Akių, nosies, lūpų ir mergaitėms krūties liaukos infantilinės hemangiomos gali sukelti funkcijos sutrikimus [18].

Morfologinis infantilinės hemangiomos tipas padeda numatyti galimas komplikacijas. Lokalaus morfologinio tipo infantilinės hemangiomos sukelia komplikacijų, kai yra šalia gyvybiškai svarbių struktūrų: akių (ambliopija, astigmatizmas), ausų (formos deformacijos, kremzlių pažeidimas), lūpų (deformacijos, išopėjimas), kvėpavimo takų (obstrukcija) ir anogenitalinės srities (išopėjimas). Segmentinių infantilinių hemangiomų dažniausia komplikacija – išopėjimas. Segmentinės hemangiomos 11 kartų dažniau sukelia komplikacijų nei lokalių ir 8 kartus dažniau skiriamas gydymas. Taip pat segmentinių infantilinių hemangiomų proliferacijos stadija trunka ilgiau nei lokalių. Segmentinės hemangiomos kiekvienas 10 cm² ploto padidėjimas proliferacijos stadijos metu padidina komplikacijos galimybę 5 procentais [10].

4.8.1. Išopėjimas

Tai pati dažniausia infantilinės hemangiomos komplikacija, pasitaikanti nuo 5 iki 21 procentų atvejų. Išopėjimo atveju infantilinė hemangioma pradeda skaudėti, kartais kraujuoja, gali supūliuoti. Kraujavimas nebūna stiprus, nesukelia grėsmės gyvybei. Maždaug 41 procentas išopėjusių hemangiomų kraujuoja, tačiau kliniškai šis kraujavimas nereikšmingas, lengvai kontroliuojamas. Tik retais atvejais (iki 2 procentų tokių hemangiomų) kraujavimas gali būti kliniškai reikšmingas [46]. Sugijus išopėjimui, žaizdos vietoje visada susiformuoja randas.

Išopėjimo mechanizmas nėra tiksliai žinomas. Manoma, kad išopėjimas atsiranda dėl audinių hipoksijos. Hipoksijos metu prasideda dermos fibrozė ir paskesnis hemangiomas paviršiaus išopėjimas. Ankstyvas hemangiomas paviršiaus pašviesėjimas (dėl dermos fibrozės) gali rodyti padidėjusią galimybę atsirasti išopėjimui. Kitos teorijos nurodo, kad išopėjimą gali sukelti hemangiomas paviršiaus audinių perfuzijos sumažėjimas dėl greito hemangiomas augimo arba odos paviršiaus elastinių galimybių viršijimo, smarkiai didėjant hemangiomas tūriui.

Dažniausiai išopėja anogenitalinės srities infantilinės hemangiomas (50 procentų visų atvejų), rečiau – apatinės lūpos (30 procentų), kaklo (25 procentai) ir pažastų [2]. Išopėjimas dažniausiai pasireiškia kūdikiams iki 4 mėnesių, kai hemangioma proliferuoja sparčiausiai.

4.8.2. Kvėpavimo takų obstrukcija

Nosies infantilinė hemangioma proliferacijos stadijoje gali užverti kvėpavimo takus. Klinikinėje praktikoje staigus nosies kvėpavimo takų užblokavimas yra labai reta patologija, dažniausiai obstrukcija įvyksta iš lėto, kūdikis spėja prisitaikyti, pradeda kvėpuoti pro burną. Nosies infantilinės hemangiomas pažeidžia kremzles, jas sunaikina arba deformuoja.

Pavojingiausios yra subglotinės infantilinės hemangiomas. Pirmomis gyvenimo savaitėmis jos nesukelia jokios klinikos, vėliau didėdamos sukelia inspiracinį ir ekspiracinį stridorą. Stridoras dažniausiai atsiranda 6–12-ą gyvenimo savaitę, kai hemangioma proliferuoja labiausiai.

Labai svarbu kuo anksčiau pradėti gydymą, nes proliferuodama hemangioma gali visiškai užkimšti kvėpavimo takus. Pusei visų vaikų, turinčių kvėpavimo takų hemangiomų, randamos ir odos infantilinės hemangiomas smakro, apatinės lūpos srityse, kaklo priekyje. Šių lokalizacijų hemangiomas siejasi su kvėpavimo takų hemangiomomis. Kūdikiui nustačius šių lokalizacijų hemangiomas, būtina detaliai ištirti kvėpavimo takus.

Infantilinės hemangiomos žemiau žiedinės kremzlės būna labai retai. Šios srities hemangiomos dažniausiai nesukelia klinikinių simptomų. Obstrukcija išryškėja vėlai, būdingi ir šie klinikiniai simptomai – disfagija, hipersalivacija, periodinė aspiracija [47].

4.8.3. Regos sutrikimai

Periorbitinės infantilinės hemangiomos gali sukelti mechaninę vokų ptozę, strabizmą, astigmatizmą, ambliopiją ar ašarų latakų obstrukciją. Retrobulbarinės infantilinės hemangiomos pastumia akies obuolį, atsiranda egzoftalmas, sutrinka refrakcija, vystosi regos nervo neuropatija.

Ambliopija – dažniausiai nustatoma regos komplikacija. Ji nustatoma nuo 43 iki 60 procentų vaikų, kuriems diagnozuota negydyta periorbitinė infantilinė hemangioma. Ambliopija atsiranda dėl netinkamos smegenų stimuliacijos iš pažeistos akies, todėl ši smegenų sritis netinkamai vystosi. Ambliopija išsivysto dėl šių pagrindinių priežasčių: kai blokuojama vaizdo ašis (voko ptozė), esant anizotropijai ar strabizmui. Dažniausiai ambliopiją sukelia didelės viršutinio voko infantilinės hemangiomos, kurios sukelia voko ptozę. Periokulinės hemangiomos dėl spaudimo į akies obuolį gali sukelti anizotropiją (skirtinga abiejų akių refrakcija). Refrakcijai pasiekus dviejų dioptrijų skirtumą, pradeda vystytis ambliopija. Strabizmas nustatomas trečdaliui vaikų, kuriems periokulinė hemangioma negydyta. Strabizmas vystosi periokulinei hemangiomai mechaniškai trukdant akies obuolio raumenų judėjimui.

Astigmatizmas – tai antra pagal dažnį regos komplikacija, sukelta infantilinės hemangiomos. Jis nustatomas nuo 20 iki 46 procentų pacientų, turinčių periokulinę hemangiomą. Astigmatizmas išsivysto, kai hemangioma spaudžia rageną ir pakeičia jos išgaubtumą. Šias hemangiomos reikia pradėti gydyti kuo anksčiau. Pradėjus gydymą iki 9-o gyvenimo mėnesio, astigmatizmas

susitvarko [48, 49]. Astigmatizmas, išlikęs iki 13-o gyvenimo mėnesio, paprastai nebesikeičia, nors hemangioma ir išnyksta [9].

4.8.4. Kepenų infantilinės hemangiomos

Dažniausia visceralinių infantilinių hemangiomų lokalizacija – kepenys. Didžiausią riziką turi pacientai, kurių odoje yra penkios ir daugiau fokalinės infantilinės hemangiomos, todėl tokius vaikus būtina nuodugniai ištirti dėl galimų visceralinių infantilinių hemangiomų. Naujagimiams kepenų infantilinės hemangiomos iš pradžių jokių klinikinių simptomų nesukelia. Joms didėjant, gali atsirasti gyvybei pavojingas stazinis širdies nepakankamumas, hepatomegalija, pilvo padidėjimas. Kepenų infantilinės hemangiomos skirstomos į tris grupes: fokalinės, multifokalinės ir difuzinės [50, 51].

Fokalinės kepenų infantilinės hemangiomos dažniausiai aptinkamos prenataliniu laikotarpiu. 15 procentų atvejų randama ir odos infantilinių hemangiomų. Klinikinių simptomų dažniausiai nesukelia. Tik gimus prasideda kepenų hemangiomų involiucija. Šios kepenų hemangiomos panašiai kaip ir įgimtos greitai involiuojančios odos hemangiomos (RICH) yra GLUT-1 neigiamos. Jų tūris iki 13-o gyvenimo mėnesio sumažėja iki 90 procentų ir jų regresijos negreitina sisteminė terapija [52]. Dalis fokolinių kepenų hemangiomų turi arterioveninius šuntus (dažniausiai tarp kepenų arterijos ir kepenų venos), kas gali sukelti širdies nepakankamumą. Nustačius šuntą, atliekama jo embolizacija.

Multifokalinės kepenų hemangiomos nustatomos po gimimo, jos proliferuoja taip pat kaip ir odos infantilinės hemangiomos. Proliferacijos stadija tęsiasi iki 9–12 mėnesio, vėliau prasideda lėta involiucija. Echoskopuojant kepenyse randamos daugybinės hemangiomos, tarp kurių kepenų parenchima yra normali. 60 procentų atvejų randama daugybinių hemangiomų odoje. Klinikiniai simptomai pasireiškia esant arterioveniniams šuntams, širdies nepakankamumui, hepatomegalijai. Kepenų multifokalinės hemangiomos

gydymas – sisteminė terapija propranololiu, kortikosteroidais. Jei yra arterioveninių šuntų, atliekama jų embolizacija.

Difuzinė kepenų hemangioma nustatoma po gimimo, proliferuoja kaip ir multifokalinės kepenų hemangiomos. Echoskopuojant randami daugybieniai mazgai kepenyse, kepenų parenchimos labai mažai. Odoje yra daugybinės hemangiomos. Difuzinė kepenų hemangioma pasireiškia hepatomegalija, kuri gali sukelti pilvo suspaudimo sindromą su apsunkinta ventiliacija, inkstų nepkankamumu dėl inkstų venos kompresijos, apatinės tuščiosios venos spaudimu, kuris blogina kraujo pritekėjimą į širdį. Difuzinės kepenų hemangiomos sukelia hipotirodizmą, nes hemangioma gamina III tipo jodo tironino dejodinazę. Hipotirodizmas sukelia neurologinį pažeidimą, sutrikdo homeostazę, atsiranda bradikardija ir hipotenzija. Kiekvieną negydytą hipotirodizmo mėnesį kūdikio intelekto koeficientas mažėja nuo 2 iki 5 balų [53]. Gydymas – sisteminė terapija, retais atvejais – kepenų transplantacija.

4.9. Gydymas

Per amžius infantilinės hemangiomos gydymas keitėsi, priklausomai nuo žinių atradimų, medicinos pasiekimų. Sparčiai augantis raudonas darinys, ypač veide, verčia imtis gydymo. Tolimoje praeityje motinos bandydavo išvalyti savo kūdikio dėmelę, smarkiai ją trindamos. Kai kurios tautos buvo įsitikinusios tuo, kad lavono ranka paliesta hemangioma išnyksta, tai reikia padaryti slapta, niekam nematant [54].

D. Turneris savo 1714 metų traktate „Treatise“ aprašo infantilinės hemangiomos gydymo būdą – įtrynimą placentos krauju, taip pat pritaria rezekcijai, kauterizacijai ir ligacijai. 1827 metais A. White'as pirmasis aprašė sėkmingą hemangiomos gydymą dvigubos ligacijos metodu. Samuelis Grossas 1859 metais savo knygoje „Chirurgijos sistema“ (*System of Surgery*) rašo, kad jei hemangiomos pagrindas yra giliau po oda ar hemangioma nėra peraugusi

odos, reikia atkelti odą ir ligatūrines siūles siūti aiškiai matant naviką (4.9.1 pav.).

4.9.1 pav. Samuelio Grosso knygos „Chirurgijos sistema“ hemangiomos gydymo iliustracija



Ieškant naujų gydymo būdų buvo atkreiptas dėmesys, kad išopėjusi hemangioma sugyja palikdama šviesią odą. Buvo pasiūlyta dirbtinai sukelti paviršiaus uždegimą. Tuo tikslu naudota kalio hidroksidas, kalis ir kalkės (Vienos pasta), azoto rūgštis, arseno tirpalas [54].

XX amžiaus pradžioje pradėjo populiarėti krioterapija [55, 56]. Jos metu nereikėdavo jokios anestezijos, procedūra trukdavo nuo 10 iki 20 sekundžių ir ją kartodavo kas 2–3 savaites.

Infantilinės hemangiomos neišvengė gydymo rentgeno spinduliais. Šis metodas buvo labai populiarus maždaug nuo 1930 iki 1950 metų. Proliferacijos stadijos infantilinės hemangiomos labai jautrios netgi labai mažoms radiacijos dozėms. Dažnai involiucijos požymiai buvo matomi iš karto po atliktos procedūros. Empirinės dozės buvo 300–600 radų. Tačiau tuo metu dozės nebuvo taip tiksliai reguliuojamos, todėl pasitaikydavo radiacinių nudegimų, kaulų ir minkštųjų audinių atrofija, vėliau pažeistoje vietoje išsivystydavo navikai [57]. 1974 metais atliktas tyrimas, į kurį buvo įtraukta 5000 vaikų,

gydytų rentgeno terapija. Vaikai buvo stebėti 20 metų. Gydomo dozės buvo nuo 300 iki 600 radų. Įvertinus duomenis nustatyta, kad vėžinių ligų dažnis šiems vaikams nebuvo didesnis nei bendroje populiacijoje [58]. Švedijoje atliktame tyrime (1996 metais), kuriame dalyvavo 14 624 vaikai, gydyti rentgeno spinduliais nuo 1920 iki 1954 metų, nustatyta, kad gydytų vaikų grupėje padaugėjo mirties nuo leukemijos atvejų, palyginti su kohortine grupe [59, 60]. Tie patys tyrėjai nustatė, kad šis gydymo metodas gali sukelti ir intrakranijinius navikus [61]. Furstas su bendraautoriais atliko tyrimą, kuriame dalyvavo 18 357 pacientų. Jie nustatė, kad gydytų pacientų grupėje statistiškai patikimai padidėjo rizika atsirasti krūties, smegenų, kaulų ir skyd liaukės navikams [62].

Nuo 1940 iki 1950 metų atliktų tyrimų duomenimis, blogesni infantilinių hemangiomų gydymo rezultatai buvo operuotų ir gydytų spinduline radioterapija grupėje nei stebėtų ir negydytų pacientų grupėje [63].

Nuo 1960 metų prasideda sisteminės kortikosteroidų ir intranavikinių kortikosteroidų injekcijų terapijos era. Zaremas ir Edgertonas gydė 7 vaikus geriamuoju prednizolonu, gydymo metu infantilinių hemangiomų augimas sustojo, jos regresavo. Nutraukus gydymą, infantilinės hemangiomos toliau neproliferavo [64]. Vėlesni tyrimai patvirtino sisteminės terapijos galimybes, tačiau dažnai pasireikšdavo kortikosteroidų šalutiniai poveikiai [9, 18, 44, 64-69].

Nuo 1980 iki 1990 metų buvo manoma, kad kortikosteroidams atsparias hemangiomas bus galima išgydyti interferonu α . Tačiau šis vaistas pasižymi neurotoksiškumu. Šiuo metu tai paskiausiai pasirenkamas vaistas.

2008 metais Léauté-Labrèze su bendraautoriais aprašė propranololio veiksmingumą gydant infantiles hemangiomas. Veiksmingumas buvo pastebėtas atsitiktinai. Nosies hemangiomą turinčiam vaikui buvo skirtas gydymas kortikosteroidais, tačiau gydymo metu pasireiškė hipertrofinė kardiomiopatija ir tachikardija. Šiai komplikacijai gydyti skirtas propranololis. Po 48 valandų gydytojai pastebėjo, kad hemangioma labai sumažėjo ir prasidėjo regresija, nors kortikosteroidai nebebuvo skiriami [13]. Po metų jie

paskelbė savo patirtį gydant propranololiu 32 kūdikius, turinčius infantilinių hemangiomų. Vėliau atlikta daug tyrimų, patvirtinančių šio vaisto efektyvumą ir saugumą [18, 44, 69-71]. Šiuo metu tai pirmiausia pasirenkamas gydymas metodas daugelyje pasaulio šalių [9].

Hemangiomų gydymas iki šiol išlieka prieštaringas. Tai balansas tarp konservatyvaus stebėjimo ir aktyvaus gydymo. Konservatyvaus gydymo principus Margilethas aprašė daugiau kaip prieš 40 metų [72]. Iki šiol jie beveik nepasikeitė:

1. Vengti per daug agresyvaus gydymo.
2. Stebėjimo būdu įvertinti hemangiomos augimo tempą.
3. Tiksliai aprašyti pažeidimą: dydį trimis matmenimis, konsistenciją, spalvą. Fotografuoti.
4. Tėvams aiškinant ligą naudoti fotografijas „prieš“ ir „po“, siekiant nustatyti savaiminės involiucijos tikimybę.
5. Pacientą stebėti kelerius metus.

Gydymu siekiama užkirsti kelią bet kokioms gyvybei ar funkcijai pavojingoms komplikacijoms. Norint pasiekti geriausią rezultatą, gydymas turi būti pradėtas kuo anksčiau – esant proliferacijos stadijai [18]. Hemangiomos gydymo uždavinius geriausiai apibūdino Friedenas [73]:

1. Užkirsti kelią gyvybei pavojingoms komplikacijoms atsirasti.
2. Sumažinti tikimybę atsirasti negrįžtamoms deformacijoms ir odos pakitimams po involiucijos.
3. Mažinti tiek paciento, tiek šeimos psichosocialinį nerimą.
4. Išvengti pernelyg agresyvaus gydymo, kuris gali sukelti randus, ar neskirti toksinių vaistų toms hemangiomoms, kurių prognozė gera ir negydant.
5. Užkirsti kelią hemangiomų išopėjimui ar tinkamai juos gydyti, kad būtų sumažintas skausmas, randų ir infekcijų pavojus.

Friedenas savo straipsnyje pažymi, kad gydymo kosmetiniai rezultatai, tenkinę 1955 metais, šiandien yra nepriimtini. Galutinis gydymo uždavinys – infantilinė hemangioma turi išnykti, kol vaikas pradės eiti į mokyklą [16, 73].

Aiškios gydymo indikacijos apima tik mažąją dalį visos infantilinių hemangiomų grupės. Kita vertus, žinodami, kad infantilinė hemangioma turi unikalią galimybę išnykti pati, daugelis gydytojų mano, kad geriausias gydymas – palikti infantilinę hemangiomą ramybėje, vėliau ji pati išnyks. Daugeliu atvejų šis metodas yra tinkamas. Tačiau Haggstromas su kolegomis atlikę tyrimą parodė, kad maždaug 38 procentams pacientų proliferacijos stadijos hemangiomas reikia gydyti (sisteminė terapija, intranavikinės injekcijos, lokalus gydymas ar antibakterinis gydymas). Sisteminė terapija vaistais skiriamas maždaug 15 procentų pacientų [10].

Indikacijos gydyti infantilines hemangiomas:

1. Gyvybei pavojingos būklės:
 - a. Kvėpavimo takų infantilinės hemangiomos;
 - b. Širdies funkcijos sutrikimas (didelės infantilinės hemangiomos ar kepenų multifokalinės infantilinės hemangiomos);
 - c. Infantilinės hemangiomos, susijusios su hipotiroidizmu;
 - d. CNS infantilinės hemangiomos;
 - e. Virškinamojo trakto infantilinės hemangiomos (kraujavimas).
2. Funkcijos sutrikimai:
 - a. Akies infantilinės hemangiomos (ambliopija);
 - b. Ausų infantilinės hemangiomos (klausos sutrikimai);
 - c. Nosies infantilinės hemangiomos (kremzlių pažeidimas, kvėpavimo trikdymas);
 - d. Tarpvietės infantilinės hemangiomos (išopėjimo rizika).
3. Skausmingos išopėjusios infantilinės hemangiomos.
4. Estetinė rizika:
 - a. Segmentinės veido infantilinės hemangiomos;
 - b. Fokalinės nosies, lūpos, voko infantilinės hemangiomos;
 - c. Krūties infantilinės hemangiomos (mergaitėms).

Daugelis infantilinių hemangiomų nepatenka į šias gydymo indikacijų kategorijas. Tokius darinius tikslinga aktyviai stebėti. Proliferacijos stadijos

hemangiomas rekomenduojama stebėti mažiausiai vieną kartą per mėnesį. Kūdikiams, kuriems yra didelė funkcijos sutrikimo, estetinių pakitimų, išopėjimo rizika, proliferacijos stadijos hemangiomas rekomenduojamas stebėti kas 1–2 savaites. Šios stadijos hemangioma gali pasikeisti iš nekomplikuotos į komplikuotą vos per keletą dienų. Labai svarbu konsultacijos metu tėvams išaiškinti komplikacijų tikimybę ir kada atvykti kontrolinio patikrinimo. Nusprendus pradėti gydymą, kitas etapas yra parinkti gydymo metodą. Šiandien nėra formulės ar algoritmo, kuris leistų parinkti gydymą. Todėl gydymo planas kiekvienam vaikui pritaikomas individualiai. Gydymo metodo pasirinkimui svarbūs šie veiksniai: bendra paciento būklė, amžius, infantilinės hemangiomos augimo fazė, dydis, vieta, odos pakenkimas, komplikacijos sunkumas ir intervencijos skubumas, tėvų pasirinkimas ir gydytojo klinikinė patirtis. Atlikus Cochrane duomenų bazės studijų, susijusių su infantilinėmis hemangiomomis, analizę nustatyta, kad šiuo metu nėra gerai parengtų studijų, kuriose būtų aiškiai nustatytas gydymo algoritmas [74]. Gydymą galima suskirstyti į tris pagrindines grupes:

1. Sisteminė / lokali terapija vaistais;
2. Gydymas mediciniais lazeriais;
3. Chirurginis gydymas.

4.9.1. Sisteminė / lokali terapija vaistais

4.9.1.1. Propranololis

Daugelyje šalių šis vaistas tampa pirmiausia pasirenkamu gydant komplikuotas infantilines hemangiomas [9, 75]. Tačiau nėra atlikta pakankamai atsitiktinių imčių tyrimų, kurie leistų nustatyti optimalią gydymo trukmę, komplikacijų riziką, optimalią dozę, stebėjimo rekomendacijas [67, 69].

Tikslus propranololio veikimas nėra iki galo aiškus. Manoma, kad, pirma, jis sukelia vazokonstrikciją. Paskyrus šį vaistą, per 1–2 dienas keičiasi infantilinės hemangiomos paviršiaus spalva, hemangioma suminkštėja [76]. Antra, slopinama angiogenezė, mažėjant kraujagyslių endotelio augimo faktorių, fibroblastų augimo faktorių, interleukino 6 ir azoto oksido gamybai, keičiasi renino-angiotenzino sistemos reguliavimas. Trečia, esama nuomonės, kad galbūt propranololis skatina endotelio ląstelių apoptozę [1, 9, 13, 18, 28, 67, 69]. Taip pat manoma, kad šis vaistas gali sutrikdyti infantilinės hemangiomos kamienių ląstelių virtimą endotelio ląstelėmis ar pericitais, be to, jis skatina adipogenezę [71, 77, 78].

Atliktame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame tyrime, į kurį įtraukta 460 pacientų, turinčių infantilinių hemangiomų, nustatyta, kad, skiriant propranololio 3 mg/kg per dieną, po 6 mėnesių 63 procentai hemangiomų visiškai išnyko arba buvo arti visiško išnykimo, palyginti su 4 procentais placebo grupės hemangiomų [79]. Literatūroje nurodoma, kad gydymo propranololiu efektyvumas yra 98 procentai [80]. Starkey ir bendraautorių atliktos literatūros apžvalgos duomenimis, analizuotuose tyrimuose jokie gydymo efekto nebuvo tik 19 pacientų iš 1175, o tai sudaro 1,6 procento [81].

Prieš skiriant propranololį reikia iširti kvėpavimo sistemą, atlikti elektrokardiogramą, ypač jaunesniems vaikams ir tiems, iš kurių šeimos anamnezės yra žinoma apie širdies ligas. Kontraindikacijos skirti propranololį yra: kardiogeninis šokas, sinusinė bradikardija, hipotenzija, didesnė nei pirmo laipsnio širdies blokada, širdies nepakankamumas, bronchų astma, jautrumas vaistams, hipoglikemija [69, 82].

Propranololis yra labai saugus ir gerai toleruojamas vaistas. Dažniausias jo šalutinis poveikis yra galūnių šalimas ir miego sutrikimas. Vartojant beta blokatorius gali pasireikšti bradikardija ir hipotenzija, abi dažniausiai būna besimptomės ir jų nereikia gydyti [68]. Retesnės komplikacijos – bronchų spazmas ir hipoglikemija, kuri gali sukelti vaikui traukulius [69]. Marqueling su kolegomis atliktoje literatūros metaanalizėje pažymima, kad 371 pacientui iš 1189 vaikų, gydytų propranololiu, buvo nustatyti šalutiniai poveikiai, iš jų

dažniausias – miego sutrikimas (136 pacientams), vėšios galūnės (61 pacientui), hipotenzija (39 pacientams), bradikardija (8 pacientams), kvėpavimo sistemos sutrikimai – kvėpavimo takų infekcijos, švokštimas, stridoras (35 pacientams) [80].

Optimalaus propranololio skyrimo protokolo dar nėra. 2013 metais Drolet ir kt. pasiūlė vaisto skyrimo rekomendacijas [69]. Pagal šias rekomendacijas, kūdikius iki 8 gyvenimo savaitės, neišnešiotus kūdikius iki 48 savaitės, sergančius širdies ir plaučių ligomis, rekomenduojama skiriant propranololį juos hospitalizuoti. Rekomenduojama gydymą pradėti nuo 1 mg/kg per dieną, vėliau paros dozę galima padidinti iki 3 mg/kg. Dažniausiai skiriama paros dozė – 2 mg/kg [28]. Dozė suvartojama per du tris kartus. Kadangi propranololio veikimo pikas pasiekiamas po 1–3 valandų, rekomenduojama matuoti spaudimą ir pulsą po 1 ir 2 valandų nuo vaistų skyrimo. Metaanalizės duomenimis (41 tyrimas, daugiau nei 1200 pacientų), vaisto vartojimo laiko vidurkis yra 6,4 mėnesio [80]. Ryškiausiai pagerėjimas matomas per pirmus 3–4 mėnesius, tuo metu hemangioma labiausiai mažėja, šviesėja, minkštėja. Stengiamasi vaistą skirti iki tol, kol pacientas pasiekia amžių, kai infantilinė hemangioma pradeda nykti pati. Gydymas tęsiamas maždaug iki 8–12 mėnesių vaiko amžiaus. Gydymas nutraukiamas per 1–3 savaites. Infantilinės hemangiomos augimo atsinaujinimas po gydymo pasitaiko nuo 6 iki 25 procentų [83, 84]. Tai būdinga didelėms, gilioms poodinėms infantilinėms hemangiomoms. Tokiais atvejais rekomenduojama pratęsti sisteminę terapiją.

Per pastaruosius metus pasirodo vis daugiau tyrimų apie lokaliai tepamo β -blokatorius efektyvumą gydant infantilines hemangiomos. Timololio maleato gelis yra neselektyvus β -blokatorius, naudojamas glaukomai gydyti. Gaminamas 0,1 proc., 0,25 proc. ir 0,5 proc. koncentracijos. Gelio sisteminė absorbcija nėra didelė ir per nepažeistą odą yra gerokai mažesnė nei per gleivines ar ašarų lataką [85]. Atsitiktinių imčių tyrimai parodė, kad timololis yra veiksmingesnis už placebą. Gydant infantilinė hemangioma pradeda šviesėti, mažėti. Šalutiniai poveikiai labai reti, daugelyje tyrimų jų nepastebėta,

tik viename didelės imties tyrime vienam vaikui pasitaikė miego sutrikimas [86-88].

4.9.1.2. Kortikosteroidai

Nuo 1967 metų, kai Zarem ir Edgerton pateikė duomenų apie gliukokortikoidų poveikį infantilinėms hemangiomoms, gliukokortikoidai buvo pagrindinis vaistas komplikuotoms infantilinėms hemangiomoms gydyti [64]. Tikslus gliukokortikoidų veikimas nėra žinomas. Manoma, kad jis veikia į vaskuligenezę ir adipogenezę.

Daugelyje centrų didelių ir komplikuočių hemangiomų sisteminė terapija šiuo metu pakeista sisteminiais β -blokatoriais. Steroidų sisteminė terapija skiriama, kai β -blokatorių terapija yra kontraindikuojama. Tyrimai parodė, kad lyginant propranololio ir prednizolono terapinį poveikį nustatyta, kad propranololis veikia greičiau, sukelia mažiau komplikacijų ir geriau toleruojamas [65].

Nors steroidai infantilinių hemangiomų gydymui skiriami daugiau kaip 40 metų, tačiau jų efektyvumo įvertinimas, įvairių studijų duomenimis, labai skiriasi. Literatūros sisteminėje apžvalgoje kortikosteroidų sisteminės terapijos atsakas buvo reikšmingas nuo 30 iki 53 procentų atvejų, dviprasmiškas – nuo 35 iki 40 procentų atvejų, likusiais atvejais atsako į gydymą nebuvo [89].

Baigus sisteminę terapiją augimas atsinaujina nuo 14 iki 37 procentų hemangiomų [9]. Optimalus kortikosteroidų dozavimas nėra galutinai nustatytas. Rekomenduojama prednizolono paros dozė – nuo 2 iki 5 mg/kg. Dažniausiai skiriama paros dozė yra nuo 2 iki 3 mg/kg. Gydymo trukmė priklauso nuo infantilinės hemangiomos augimo fazės, jos atsako į gydymą, paciento amžiaus. Dažniausiai visa dozė duodama nuo 4 iki 12 savaičių, vėliau ji mažinama ir gydymas baigiamas 9–12 gyvenimo mėnesių.

Vartojant kortikosteroidus labai dažnai pasireiškia šalutinių poveikių. Dažniausi kortikosteroidų sukeliama šalutiniai efektai:

1. pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies slopinimas;

2. Kušingo sindromas;
3. svorio priaugimas, apetito padidėjimas;
4. hipertenzija;
5. skrandžio pažeidimas;
6. dirglumas;
7. nemiga;
8. imuninės sistemos slopinimas;
9. kardiomiopatija;
10. steroidinė miopatija;
11. osteopenija;
12. akių pažeidimas (glaukoma, katarakta).

Pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies slopinimas, literatūros duomenimis, pasireiškia iki 87 procentų atvejų [90]. Šiems pacientams ryte nustatomas sumažėjęs kortizolio kiekis, nutraukus vaistų vartojimą, kortizolio kiekis normalizuojasi per kelis mėnesius. Maždaug 10 procentų vaikų pasireiškia Kušingo sindromas, 42 procentams padidėja svoris. Šie pakitimai išnyksta baigus sisteminę terapiją. Laikinas augimo sulėtėjimas pasireiškia beveik visiems vaikams, 90 procentų atvejų, baigus vartoti kortikosteroidus, vaikai „pasiveja“ savo ūgį [54]. Skrandžio pažeidimas pasireiškia nuo 21 iki 32 procentų šių vaikų, todėl rekomenduojama sisteminės terapijos metu skirti H₂ receptorių antagonistus. Irzlumas, nemiga pasireiškia 29 procentams. Osteopenija pasitaiko labai retai, nes gydymas nėra ilgas. Hipertenzijos pasireiškimo vaikams procentas tiksliai nežinomas. Imuninės sistemos slopinimas pasireiškia mažėjant B ir T CD4⁺ ir CD8⁺ limfocitų skaičiui. Vaikai retais atvejais gali susirgti *Pneumocystis carinii* sukelta pneumonija. Vartojant kortikosteroidus nerekomenduojama skiepyti gyvąja vakcina.

Siekiant sumažinti sisteminį peroralinio prednizolono poveikį, kortikosteroidus pradėta leisti tiesiai į infantilinę hemangiomą. Šis metodas pirmą kartą buvo aprašytas 1970 metais Azzolini ir Nouvenne [54]. Jį galima taikyti aiškių ribų, iškilusioms infantilinėms hemangiomoms, dažniausiai nosies galiuko, skruostų, lūpos ir vokų. Suleidžiama vieno triamcinolono acetonido arba

triamcinolono ir betametazono mišinio. Efektyvumas panašus į sisteminės terapijos. Poveikio trukmė yra iki 3–4 savaičių, vėliau procedūrą reikia kartoti. Dažniausiai prireikia nuo 2 iki 4 procedūrų kas 6–8 savaites. Komplikacijos retai kada būna sisteminės (Kušingo sindromas, antinksčių slopinimas – 0–3 procentų atvejų). Lokalios komplikacijos yra dermos ar poodinio riebalinio audinio atrofija, hipopigmentacija, hematoma, odos nekrozė ir rečiausia – centrinės tinklainės arterijos embolija, dėl kurios išsivysto aklumas.

1990 metais periorbitinėms infantilinėms hemangiomoms gydyti buvo pradėtas naudoti klobetazolio propionato kremas (*Temovate*). Atliktų tyrimų duomenimis, kremas buvo efektyvus gydant plonas paviršines hemangiomas, 35 procentais atvejų atsakas buvo labai geras, 27 procentais atvejų dalinė regresija, kitais atvejais efekto nebuvo. Komplikacijos – lokali odos atrofija, hipopigmentacija, aknė, hipertrichožė ir antinksčių slopinimas.

4.9.1.3. Vinkristinas

Vinkristinas yra augalinis alkaloidas, chemoterapijos preparatas išgaunamas iš rausvojo kataranto (lot. *Vinca rosea*). Organizme jis jungiasi su mitozinės verpstės mikrovamzdeliais ir sustabdo mitozės metafazę. Jis slopina organizmo imuninę sistemą, sukelia endotelio ląstelių apoptozę, slopina endotelio ląstelių migraciją, augimą ir kapiliarų formavimąsi. Atsižvelgiant į šias savybes, vinkristinas buvo pasirinktas infantilinėms hemangioendoteliomai su ar be Kasabacho–Merritt sindromu gydyti. Taip pat jis vartojamas komplikuotoms hemangiomoms (kepenų, kvėpavimo takų, orbitos srities) gydyti [91]. Vidutinė gydymo trukmė – apie 6 mėnesiai, geri rezultatai pasiekiami per 80 procentų atvejų [54]. Šalutinis poveikis pasireiškia gana dažnai, vaikui atsiranda dirglumas, pilvo skausmai, vidurių užkietėjimas, neurotoksiškumas, giliųjų sausgyslių refleksų praradimas, periferinė neuropatija, kaulų skausmai, plaukų slinkimas, retais atvejais – mielosupresija. Jei leidžiant vaistą įvyksta

ekstravazacija, sukeliama aplinkinių audinių nekrozė. Todėl rekomenduojama leisti tik per centrinės venos kateterį. Dėl dažnų komplikacijų šis vaistas skiriamas tik jei β -blokatoriai ir kortikosteroidai buvo neveiksmingi.

4.9.1.4. Interferonas α

Interferonas buvo sukurtas kaip vaistas nuo virusų. Vėliau nustatyta, kad jis sukelia kapošiforminės sarkomos regresiją. Tolesni tyrimai parodė, kad jis sustabdo endotelio ląstelių migraciją, slopina angiogenezę ir sukelia endoteliocitų apoptozę. Gydant infantilines hemangiomas (atsparias kortikosteroidams) geras rezultatas pasiekiamas daugiau kaip 90 procentų atvejų [9]. Interferonas leidžiamas į poodį, pradedama nuo 1 mln. TV, vėliau dozė didinama iki 3 mln. TV kas dieną. Gydymo laikotarpiu stebima neurologinė paciento būklė, baltųjų kraujo kūnelių kiekis ir kepenų funkcija. Gydymo trukmė – nuo 2 iki 12 mėnesių. Šalutinis poveikis, kaip ir vinkristino, pasireiškia dažnai. Pirmas 1–2 savaites būdingas subfebrilus karščiavimas. Vėliau gali padidėti kepenų aminotransferazių kiekis, atsirasti neutropenia ir anemija. Pats pavojingiausias šalutinis poveikis – spastinė diplegija. Ji pasireiškia iki 20 procentų pacientų, gydytų interferonu α , ir gali būti negrįžtama. Dėl šios priežasties interferonas yra paskiausiai pasirenkamas vaistas.

4.9.1.5. Imikvimodas

Imikvimodas – kremas, kuris lokaliai padidina interferono, IL-10, IL-12, IL-18 ir navikų nekrozės faktoriaus gamybą. Šie citokinai sustiprina ląstelinį imuninį atsaką ir sukelia apoptozę. Taip pat imikvimodas slopina angiogenezę [92].

2002 metais pirmą kartą aprašytas sėkmingas galvos infantilinės hemangiomos gydymas imikvimodo kremu. Vėlesni tyrimai buvo mažos imties, jų rezultatai abejotini dėl labai mažų kontrolinių grupių. Vaistas buvo vartojamas nuo 3 iki

5 kartų per savaitę, vidutinė gydymo trukmė – 17 savaitių. Paviršinių infantilinių hemangiomų spalva pašviesėdavo, tačiau naviko dydžiui gydymas įtakos neturėjo [93, 94]. Vaisto šalutinis poveikis – odos paraudimas, suskeldėjimas, opėjimas. Dėl šių komplikacijų ir silpno efekto dabar šis vaistas vartojamas labai retai.

4.9.2. Gydymas medicininiais lazeriais

Gydymas lazeriu – labiausiai prieštaringa infantilinių hemangiomų gydymo sritis. Devintajame XX a. dešimtmetyje technologijos pažanga paskatino selektyvių lazerių kūrimą. Fototermolizės principas – selektyviai sunaikinti kraujagysles, sukelti minimalų aplinkinių audinių pažeidimą. Pirmiausia pradėtas naudoti argono lazeris, kurio bangos ilgis – nuo 480 iki 521 nm. Šio lazerio penetracijos gylis yra apie 1–2 mm. Tačiau dažnai pasireikšdavo šalutinis poveikis: kraujavimas po procedūros, randėjimas. Vėliau pradėti naudoti neodimiu aktyvinti itrio aliuminio granato lazeriai (Nd:YAG), pulsinis dažų lazeris (PDL), kalio titanolio fosfato (KTP) lazeriai.

4.9.2.1. Pulsinis dažų lazeris

Pulsinis dažų lazeris (PDL) buvo sukurtas portveino spalvos dėmei gydyti. Ši liga nuo infantilinės hemangiomos skiriasi daugeliu požymių. Portveino spalvos dėmė – tai įgimta kraujagyslių malformacija. Ją sudaro lėtos tėkmės plonasienės išsiplėtusios pokapiliarinės venulės. Infantilinė hemangioma – tai navikas, kurį sudaro įvairaus storio smulkūs kapiliarai su endoteliocitais ir jų kraujotaka yra greitesnė. Dėl šių priežasčių daug sunkiau nuspėti PDL rezultatą gydant infantilinę hemangiomą.

Dešimtajame dešimtmetyje daugelis lazerių šalininkų teigė, kad ankstyvas gydymas lazeriu gali sustabdyti proliferaciją ir sumažinti odos pažeidimą. 2002

metais atliktas atsitiktinių imčių tyrimas su 120 pacientų, kurie buvo priskirti lazerio gydymo grupei ar stebėjimo grupei. Pacientai buvo stebimi iki 1 metų. Šio tyrimo išvada – stebėtų ir gydytų pacientų hemangiomas nesiskyrė. Gydytų pacientų hemangiomų involiucija nebuvo greitesnė nei negydytų [95]. Tačiau šios išvados buvo ginčijamos [96, 97]. Vėlesni tyrimai įrodė PDL veiksmingumą [98-100]. Remiantis šiais duomenimis, buvo pateiktos infantilinių hemangiomų gydymo PDL indikacijos [9]:

- plokščios paviršinės veido hemangiomas;
- mišrios hemangiomas, kai siekiama išsaugoti paviršinę odą;
- hemangiomas išopėjimas, nepavykus medikamentiniam ir lokaliai gydymui;
- po hemangiomas involiucijos likusios telangiektazijos.

Šiuo metu naudojamų PDL lazerių bangos ilgis – 595 nm, spindulio plotis – iki 10 mm. Penetracija į audinius siekia iki 2 mm. Daugelis lazerių turi dinaminę šaldymo sistemą, kuri leidžia saugiau gydyti ir sumažina komplikacijų dažnį. Komplikacijos – pūslės, šašai, išopėjimas. Randėjimas būna labai retai ir sudaro mažiau kaip 1 procentą atvejų. Gydymas labai greitas, procedūra labai trumpa. Dažniausiai bendrosios anestezijos nereikia, užtenka lokalsios. Bendroji nejautra reikalinga gydant apie akis ar dideles infantilines hemangiomas.

4.9.2.2. Nd:YAG lazeriai (neodimiu aktyvinti itrio aliuminio granato lazeriai)

Iki propranololio eros pradžios gilioms ar komplikuotoms infantilinėms hemangiomoms gydyti buvo skiriami kortikosteroidai ir (ar) Nd:YAG lazeris. Šio lazerio bangos ilgis yra 1064 nm. Hemoglobinas šį bangos ilgį absorbuoja daug silpniau nei PDL lazerio bangos ilgį, todėl jis penetruoja į audinius daug giliau – maždaug iki 1 cm. Tokį gylį pasiekia nuolatinės veiklos Nd:YAG lazeriai, pulsiniai lazeriai pasiekia mažesnę gylį, maždaug iki 4–5 mm. Komplikacijos – pūslės, hipopigmentacija, odos randai. Komplikacijų dažnis,

paskelbtų tyrimų duomenimis, yra labai skirtingas, randėjimas būna nuo 1 iki 10 procentų atvejų, hipopigmentacija – iki 7 procentų, pūslės – nuo 11 procentų iki 45 procentų [99, 101, 102].

Gydant Nd:YAG lazeriu procedūrą galima atlikti perkutaniškai, endoskopiškai arba atlikti intraaudininę koaguliaciją. Šios procedūros atliekamos sukėlus bendrąją nejautrą. Vienai hemangiomai išgydyti vidutiniškai reikia dviejų procedūrų [102]. Literatūroje nurodoma, kad gydymo lazeriais efektyvumas siekia iki 92 procentų [99, 102]. Kadangi reikalinga bendroji nejautra ir kelios procedūros, pasitaiko nemažai komplikacijų, ši metodika nepaplitė.

Vystantis technologijoms gydymui pradėtas naudoti pulsinis Nd:YAG lazeris. Šio lazerio privalumas tas, kad dažniausiai procedūras galima atlikti be bendrosios nejautos, užtenka lokalaus anestetiko, procedūra labai trumpa. Shu-xia Zhong ir kt. gydė pulsiniu Nd:YAG lazeriu 794 pacientus, vienam pacientui vidutiniškai buvo atliktos dvi procedūros. Šio tyrimo duomenimis, gydymo efektyvumas sudarė 87 procentus, tačiau pasitaikė komplikacijų: 8 procentams ligonių pasikeitė odos tekstūra, 4 procentams atsirado hiperpigmentacija, 2 procentams – atrofinių randų, 0,1 procento – hipopigmentacija, 82 procentams tiriamųjų po procedūros susiformavo pūslės, kurios sugijo be odos pakitimų [103].

Gydymas mediciniais lazeriais išlieka aktualus. Jis taikomas ir monoterapija ir derinant su sisteminė terapija. Šiandien lazeriai yra nepakeičiami po hemangiomos involiucijos likusioms telangiektazijoms gydyti.

4.9.3. Chirurginis gydymas

Chirurginis gydymas esant infantilinės hemangiomos proliferacijai nėra būtinas ir dažnai netinkamas, nes žala gali būti didesnė nei nauda. Operuojant proliferacijos stadijos hemangiomas labai padidėja kraujavimo, jatrogeninių pažeidimų rizika. Daugeliu atvejų kosmetinis rezultatas yra daug geresnis, kai operuojama involiucijos stadijos hemangiomos [104].

Chirurginio gydymo indikacijos skirstomos į ankstyvasias ir vėlyvasias. Ankstyvosios indikacijos:

1. didelės, greitai didėjančios infantilinės hemangiomos, kai numanoma, kad po involiucijos susiformuos didelė lipofibroma;
2. didelės hemangiomos, kurias išoperavus randas pasislepia plaukuose, odos klostėse;
3. įgimtos hemangiomos be involiucijos (NICH);
4. gumbo formos hemangiomos, turinčios siaurą jungtį su oda;
5. vokų, nosies hemangiomos, kurios nereaguoja į gydymą;
6. lūpos hemangiomos, kurios iškraipo lūpų raudonio kontūrą, trukdo maitinimui, kalbai;
7. išopėjusios ir kraujuojančios hemangiomos, kurios nereaguoja į medikamentinį gydymą.

Vėlyvosios indikacijos:

1. odos pažeidimai – randai po išopėjimo, anetoderma;
2. didelių lipofibromų pašalinimas;
3. rekonstrukcinės operacijos, kai infantilinės hemangiomos deformuoja nosį, vokus.

4.10. Infantilinių hemangiomų termografija

Vieną pirmųjų straipsnių apie vaikų infantilinės hemangiomos termografiją („Thermographic evaluations of haemangiomas“) paskelbė Youshiharu Miki 1975 metais. Autorius stebėdamas hemangiomos termovizoriumi nustatė, kad temperatūrų skirtumas tarp sveikos odos ir hemangiomos yra 2 °C. Jis padarė išvadą, kad termografijos būdu galima diferencijuoti kraujagyslinius darinius ir įvertinti infantilinės hemangiomos atsaką į gydymą [24]. Tobulėjant echoskopijai ir kompiuterinei tomografijai, šis tyrimo metodas ilgą laiką buvo užmirštas. 1990–2000 metais A. K. Saxena ir G. H. Willitalis stebėjo hemangiomos infraraudonojo termovizoriumi. Buvo ištirti 102 vaikai nuo 1

mėnesio iki 1 metų amžiaus, iš jų 57 vaikai buvo gydyti lazeriu, stabdytas hemangiomas augimas. Tyrėjai nustatė, kad hemangiomas paviršiaus temperatūra nuo šalia esančios nepažeistos odos gali skirtis iki $3\pm 0,4$ °C. Kai hemangioma visiškai regresuoja, skirtumas mažėja iki $<0,5$ °C. Po sėkmingo gydymo lazeriu temperatūros skirtumas būdavo $1,5\pm 0,3$ °C. Remdamiesi gautais duomenimis autoriai teigė, kad šis metodas yra tinkamas gydymo poveikiui įvertinti. Minėtame tyrime nebuvo išskirtos grupės pagal ligos eigą ir nebuvo tiksliai aprašyta, kokio amžiaus pacientams atlikti matavimai, kokie kontrolinių vizitų intervalai [25]. 2014 metais J. A. Mohammedas su kolegomis į tyrimą įtraukė 42 vaikus nuo 0 iki 6 mėnesių amžiaus (vidurkis 3,7 mėnesio), iš jų 36 pacientams buvo skirtas gydymas. Rezultatai buvo panašūs kaip ir ankstesnių studijų. Šioje studijoje dominavo gydyti pacientai, rezultatai atspindėjo gydytų pacientų hemangiomas paviršiaus temperatūrą. Autoriai nepateikė palyginimo su negydytais pacientais. Panašius duomenis paskelbė ir M. T. Garcia-Romero su kolegomis. Jie tyrė 10 pacientų, kuriems dėl augančių hemangiomų skirta sisteminė terapija [17, 105].

Visuose tyrimuose nėra išskiriama kontrolinė grupė vaikų, kuriems hemangiomas nedidėjo ar augimas buvo menkas ir gydymas neskirtas. Šių pacientų rezultatai dažnai įtraukiami į bendrą skaičių.

Atliktų studijų rezultatai nėra išsamūs ir tapatūs, todėl remiantis klinicine praktika ir literatūros duomenimis atliktas perspektyvusis tyrimas, kuriame įvertintos hemangiomų paviršiaus temperatūros esant skirtingoms klinikinėms stadijoms.

4.11. Literatūros apibendrinimas

Per pastaruosius dešimtmečius infantilinių hemangiomų gydymo taktika smarkiai pasikeitė. Šiandien galime rinktis iš daugelio gydymo būdų: krioterapija, lazeris, chirurgija, sisteminė terapija. Tačiau išlieka svarbus klausimas, kada tiksliai pradėti gydymą? Kai pacientas atvyksta jau esant

infantilinės hemangiomos komplikacijai, gydymas pradedamas iš karto, tačiau dauguma pacientų atvyksta labai anksti, kai infantilinė hemangioma dar tik pradeda didėti, ir tuo metu negalime atsakyti, kiek ji didės: ar tik kelis milimetrus, ar labai smarkiai ir sukels komplikacijų. Todėl ieškoma serumo žymenų, kuriais testais, kurie leistų nustatyti infantilinių hemangiomų aktyvumą [5, 6, 23]. Sprendžiant šias problemas atlikta įvairių studijų, kurios parodė, kad infraraudonųjų spindulių termografija suteikia daug informacijos apie gydymo efektyvumą ir IH proliferaciją. Tai padeda gydytojui anksčiau skirti reikiamą gydymą ar jį koreguoti. Studijų rezultatai nėra tapatūs, todėl, remiantis klinicine praktika ir literatūros duomenimis, atliktas perspektyvusis tyrimas, kuriuo siekiama nustatyti infraraudonųjų spindulių termografijos naudą stebint infantilines hemangiomas, nustatant jų augimo stadiją ir jas gydant.

5. TYRIMO METODIKA

Klinikinis tyrimas buvo atliktas Vaikų ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filiale. Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-15-798-314. Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija išdavė leidimą (Nr. 2R-6027(2.6-1)) atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus. Tyrime dalyvavo vaikai, kurie atvyko konsultuotis dėl infantilinės hemangiomos į Vaikų ligoninės VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo konsultacijų polikliniką. Tėvams pasiūlyta dalyvauti biomedicininiam tyrime, suteikta visa informacija apie tyrimą. Tyrėjai paaiškino, kad tėvų apsisprendimas nedalyvauti tyrime nedaro įtakos vaiko medicinos priežiūrai ir gydymo kokybei. Visų pacientų tėvai ar globėjai pasirašė informuoto asmens sutikimą dalyvauti tyrime.

5.1. Tiriamųjų įtraukimas į tyrimą, tyrimo etapai

Perspektyvusis biomedicininis tyrimas atliktas 2013–2017 metais. Ligonių įtraukimo ir atmetimo kriterijai buvo šie:

A. Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Vaikui nustatyta infantilinė hemangioma.
2. Infantilinės hemangiomos skersmuo ne mažesnis nei 10 mm.
3. Amžius atrankos dieną – nuo 1 savaitės iki 6 mėnesių.
4. Tėvai ar globėjai pasirašė informuoto asmens sutikimą dalyvauti tyrime.

B. Atmetimo kriterijai:

1. Vaikas serga lėtinėmis kraujos, onkologinėmis, imuninės sistemos ligomis.
2. Infantilinė hemangioma yra rankų ar kojų.
3. Infantilinės hemangiomos yra kvėpavimo takų ar parenchiminių organų.

4. Vaikui jau buvo skirtas gydymas.

Jei pacientas atitiko visus įtraukimo kriterijus, jo tėvams buvo pasiūloma dalyvauti tyrime. Tėvai buvo supažindinti su „Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma“, kurią jie pasirašydavo prieš atliekant tyrimus. Tėvams sutikus ir pasirašius sutikimą, pacientams suteikiamas identifikacijos numeris, kuris naudotas įkeliant duomenis į duomenų bazę.

Pagal tyrimo protokolą buvo numatomi 5 tiriamieji vizitai, kas 4 ± 2 savaites. Vizitų skaičius buvo didinamas, jeigu penkto ir paskesnių vizitų metu išlieka hemangiomos augimas arba nebuvo regresijos požymių. Vizitai nutraukiami anksčiau, jeigu du vizitus iš eilės hemangioma neaugo ir atsirado regresijos požymių.

5.2. Procedūros tiriamųjų vizitų metu

5.2.1. Demografinių duomenų rinkimas

Šie duomenys pirmo vizito metu buvo įkelti į elektroninę duomenų bazę ir naudojami tolesnei analizei.

5.2.2. Klinikinis hemangiomos vertinimas

Klinikinis vertinimas buvo atliekamas remiantis hemangiomų spalva, konsistencija ir lyginant su ankstesnių vizitų fotografijomis. Proliferuojančių hemangiomų konsistencija kieta, spalva ryškiai raudona. Stabilių hemangiomų raudona spalva nebe tokia intensyvi, konsistencija minkšta. Regresuojančios hemangiomos paviršiaus spalva yra su balkšvais plotais, konsistencija minkšta.

5.2.3. Standartizuotos fotografijos

Jos buvo atliekamos per kiekvieną apsilankymą. Naudojamas plastikinis 2 metrų skersmens kilimas, kurio centre statoma kėdė asmeniui, laikančiam ant rankų tiriamąjį pacientą. Kilimas sužymėtas kas 15 laipsnių, pažymėta vieta trikojui, ant kurio tvirtinamas fotoaparatas. Fotografijos atliktos vienodu kampu, vienodu atstumu nuo fotoaparato, vienodu fotoaparato ir blykstės režimu. Po kiekvieno vizito visos paciento nuotraukos lyginamos su pirmo vizito nuotrauka. Žiūrima, ar hemangioma kilo virš odos (vertinama šoninė infantilinės hemangiomos nuotrauka), ir vertinami hemangiomos paviršiaus spalvos pokyčiai. Iškilimo virš odos (VAS-D) ir spalvos pokyčiams (VAS-S) registruoti buvo naudojama vaizdinė analogijų skalė (VAS). VAS naudojome 100 mm skalę, kurioje -100 žymi, kad IH padvigubėjo, 0 – IH nepasikeitė, 100 parodo, kad IH visiškai išnyko. VAS skalėje 5 mm pokytis atitiko 10 procentų pokyčius [86].

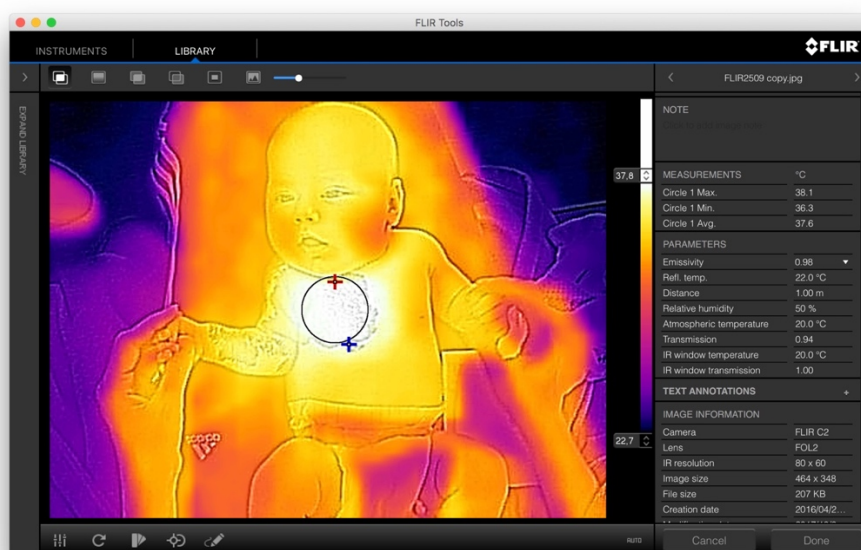
5.2.4. Hemangiomos paviršiaus temperatūros matavimas

Paviršiaus temperatūra buvo matuojama infraraudonųjų spindulių termometru „MICROLIFE NC120“ (5.2.4.3 pav.) ir infraraudonųjų spindulių termografu „FLIR C2“ (5.2.4.4 pav.). Matavimai buvo atlikti pagal gamintojų rekomendacijas. Tyrimo kabinete buvo pastovi 20–22 °C temperatūra, nebuvo skersvėjų, paciento tyrimo vieta buvo apnuoginta nuo 10 iki 15 minučių, kad oda ir hemangioma prisitaikytų prie kambario temperatūros. Pacientai buvo sveiki, nekarščiuojantys ne mažiau nei 36 valandos iki tyrimo. Infantilinės hemangiomos paviršiaus temperatūros matavimai infraraudonųjų spindulių termometru buvo atliekami tol, kol tris kartus iš eilės buvo išmatuojama tokia pati temperatūra.

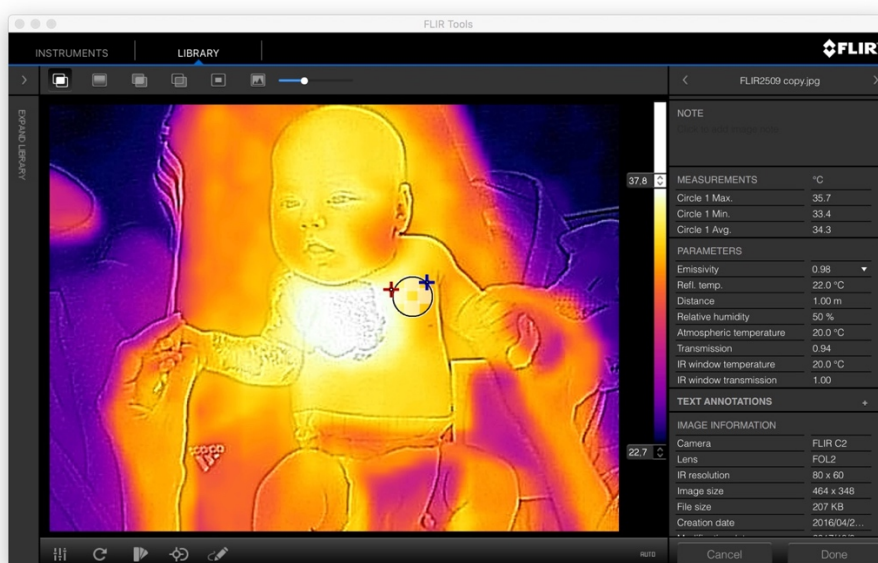
Duomenys, gauti infantilinių hemangiomų paviršiaus temperatūrą matuojant infraraudonųjų spindulių termografu, buvo apdoroti kameros gamintojo programos „FLIR Tools“ 2.1 versija. Šia programa buvo gauti tokie duomenys:

- 1) IH paviršiaus aukščiausia temperatūra (5.2.4.1 pav.);
- 2) IH paviršiaus vidutinė temperatūra (5.2.4.1 pav.);
- 3) aplinkinės odos vidutinė temperatūra (5.2.4.2 pav.).

5.2.4.1 pav. IH aukščiausios ir vidutinės paviršiaus temperatūros matavimas



5.2.4.2 pav. Aplinkinės odos vidutinės paviršiaus temperatūros matavimas



5.2.4.3 pav. Infraraudonųjų spindulių termometras „MICROLIFE NC120“



5.2.4.4 pav. Infraraudonųjų spindulių termografas „FLIR C2“



5.2.5. Ultragarsinis tyrimas

Per visus apsilankymus atlikti hemangiomų ultragarsiniai tyrimai „SonoSite Edge“ aparatu su linijiniu (6–15 Mhz dažnio) davikliu. Tyrimo metu buvo įvertinamas hemangiomos gylis ir kraujotakos intensyvumas.

5.2.6. Kraujo tyrimas

Pacientui per kiekvieną apsilankymą buvo atliekamas bendras kraujo tyrimas ir nustatomas C reaktyviojo baltymo kiekis kraujyje. Šie tyrimai atlikti Vaikų ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filiale. Tyrimai buvo atliekami siekiant įvertinti, ar nėra uždegimo procesų.

5.2.7. Gydymas

Jei hemangioma sparčiai proliferuoja ir jei yra tikimybė atsirasti negrįžtamoms deformacijoms, odos pakitimams po involiucijos, funkcijos sutrikimams, buvo skiriamas gydymas medicininiais lazeriais ir (ar) sisteminė terapija.

Bendras procedūrų planas per kiekvieną apsilankymą pateikiamas 5.2.0 lentelėje.

5.2.0 lentelė. Tyrimo procedūrų planas

	Atrankos vizitas (0 diena)	Tyrimo vizitas 4±2 savaitės	Tyrimo vizitas 8±2 savaitės	Tyrimo vizitas 12±2 savaitės	Tyrimo vizitas 16±2 savaitės	Tyrimo vizitas 20±2 savaitės
Paciento tėvų informavimas, informuoto asmens sutikimo pasirašymas	+					
Įtraukimo ar atmetimo kriterijai	+					
Ligos anamnezė	+					
Demografiniai duomenys	+	+	+	+	+	+
Vizito dokumentavimas paciento ambulatorinėje kortelėje ir duomenų suvedimas į elektroninę duomenų bazę	+	+	+	+	+	+
Bendras kraujo tyrimas, C reaktyviojo baltymo kiekis kraujyje	+	+	+	+	+	+
Standartizuotos fotografijos	+	+	+	+	+	+
Ultragarsinis tyrimas	+	+	+	+	+	+
Paciento bendros būklės įvertinimas, klinikinis hemangiomos vertinimas	+	+	+	+	+	+
Hemangiomos paviršiaus temperatūros matavimai	+	+	+	+	+	+

5.3. Tiriamųjų grupių sudarymas

Šis tyrimas yra kohortinis perspektyvusis. Tyrimo metu sudarytos dvi pagrindinės kohortos: stebėtų (negydytų) ir gydytų infantilinių hemangiomų.

Pirmo vizito metu pacientai buvo priskiriami stebėjimo kohortai, o jei per kitus apsilankymus paaiškėdavo, kad infantilinę hemangiomą reikia gydyti (gydymo indikacijos aprašytos 5.2.7 poskyryje), šie pacientai po gydymo skyrimo patekdavo į gydytų infantilinių hemangiomų kohortą ir jų stebėjimas vykdomas toliau pagal numatytą tyrimo procedūrų planą.

Abiejų kohortų pacientų per kiekvieną vizitą gauti duomenys buvo lyginami su paskesnio vizito duomenimis, norint išsiaiškinti hemangiomos klinikinę stadiją. Buvo lyginamos standartizuotos fotografijos, klinikinio hemangiomos vertinimo (spalva, konsistencija) ir echoskopijos duomenys (infantilinės hemangiomos gylis). Buvo lyginama pirmas vizitas su antru, antras su trečiu ir taip toliau. Jei, lyginant pirmą vizitą su antru vizitu, matoma, kad infantilinės hemangiomos raudonumas ryškėja, fotografijose virš odos esanti dalis didėja ir echoskopijos duomenys rodo, kad IH gilėja, pirmo vizito infantilinė hemangioma priskiriama proliferacijos stadijai. Jeigu infantilinės hemangiomos raudonumas išlieka nepakitęs, fotografijose virš odos esanti dalis nedidėja ir echoskopijos duomenys rodo, kad IH gylis nekinta, pirmo vizito infantilinė hemangioma priskiriama plato stadijai. Jei infantilinės hemangiomos raudonumas blykšta, ji šviesėja, fotografijose virš odos esanti dalis išlieka nepakitusi ar mažėja ir echoskopijos duomenys rodo, kad IH negilėja arba mažėja, pirmo vizito infantilinė hemangioma priskiriama involiucijos stadijai. Paskutinio vizito duomenys nevertinami, nes mes nežinome, kaip infantilinė hemangioma toliau keisis, todėl šie duomenys naudojami tik priešpaskutiniam vizitui įvertinti. Tokiu būdu hemangiomos buvo suskirstytos į tris pogrupius: proliferuojančios, plato ir involiuojančios infantilinės hemangiomos. Šis skirstymas būdas pagal augimo stadiją labiausiai tiko tyrimo tikslams įgyvendinti. Morfologinė klasifikacija (pagal gylį ir pasiskirstymą paviršiuje) neleidžia išskirti augančių infantilinių hemangiomų.

Tiriamųjų infantilinių hemangiomų kohortos:

1. stebėtų hemangiomų grupė;
2. gydytų hemangiomų grupė.

Stebėtų ir gydytų hemangiomų grupių pogrupiai:

1. proliferuojančių hemangiomų;
2. plato hemangiomų;
3. involiuojančių hemangiomų.

5.4. Statistinės duomenų analizės metodai

Statistinė duomenų analizė atlikta „IBM SPSS 23 for Mac“, „Microsoft Excel“ ir „MedCalc“. Kokybiniams kintamiesiems aprašyti naudojami absoliutūs duomenų skaičiai (n) ir jų procentinė išraiška (proc.). Kiekybiniams kintamiesiems aprašyti naudojamas vidurkis, mediana, standartinis nuokrypis (SD), standartinė paklaida (SE) ir pasikliautinis intervalas (PI). Tolydaus kintamojo ir kiekybinių kintamųjų skirstinio normalumas tikrintas Kolmogorovo ir Smirnovu testu. Dviejų grupių, kurių skirstinys buvo normalusis, vidurkiams palyginti taikytas Studento t kriterijus, esant daugiau grupių taikyta dvifaktorė dispersinė analizė (ANOVA). Jeigu skirstinys nebuvo normalusis, daugiau nei dviejų grupių kiekybiniams duomenims palyginti naudojome neparametrinį Kruskal–Wallis testą.

Kintamųjų ryšiui įvertinti naudojome vienmatę ir daugiamatę dvinarę logistinę regresiją. Prognostiniams faktoriams diagnostinis efektyvumas nustatytas naudojant ROC kreivių analizę – apskaičiuojant plotą po ROC kreive, jautrumą, specifiškumą, Youden indeksą, slenkstines reikšmes. Visame tyrime statistinio reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$, skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p<0,05$.

5.5. Imties dydžio skaičiavimas

Numatomo tyrimo imtis paskaičiuota pagal populiacijos dydį imties paklaidą [106].

Imties dydis skaičiuotas pagal formulę

$$n = \frac{N \cdot 1.96^2 \cdot p \cdot q}{\varepsilon^2 \cdot (N - 1) + 1.96^2 \cdot p \cdot q}$$

čia:

- N – populiacijos dydis, jis lygus 30 000 (vaikų gimstamumas);
- skaičius 1,96 yra standartizuoto normaliojo skirtinio reikšmė, kai $\alpha=0,05$
- p yra numatoma įvykio tikimybė, kad požymis pasireikš tiriamojoje populiacijoje, jis lygus 0,05 (IH atsiradimo dažnis populiacijoje 4–5 procentai, mes imame didesnę reikšmę – 5 procentus);
- q yra numatoma įvykio tikimybė, kad požymis nepasireikš populiacijoje, $q=1-p=0,95$;
- ε yra pageidautinas tikslumas, jis lygus 0,05.

Apskaičiuotas imties dydis $n=74$ pacientai.

6. TYRIMO REZULTATAI

6.1. Bendri tiriamųjų duomenys

Nuo 2013 iki 2017 metų Vaikų ligoninės, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo, Vaikų chirurgijos centre į perspektyvų biomedicininį tyrimą įtraukta 102 pacientai. Šių pacientų abu tėvai ar globėjai susipažino su asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma ir ją pasirašė. Vieno paciento tėvai po pirmo vizito atsisakė dalyvauti tyrime. Trims pacientams buvo netinkamai atliktos termografijos, todėl jų duomenys nebuvo panaudoti. Tyrimo pabaigoje liko 98 pacientai.

Tyrime dalyvavo 73 mergaitės ir 25 berniukai. Iš viso vertinta 101 hemangioma (trys pacientai turėjo po dvi hemangiomas). Tiriamųjų pacientų hemangiomų klasifikacija pagal jų gylį ir pasiskirstymą paviršiuje pateikiama 6.1.1 ir 6.1.2 lentelėse.

6.1.1 lentelė. Infantilinių hemangiomų klasifikacija pagal gylį

Gylis	Tiriamųjų skaičius	Procentai
Paviršinė	54	53,5
Mišri	47	46,5
Poodinė	0	0
Iš viso	101	100

6.1.2 lentelė. Infantilinių hemangiomų klasifikacija pagal pasiskirstymą paviršiuje

Pasiskirstymas paviršiuje	Tiriamųjų skaičius	Procentai
Fokalinė	72	71,3
Segmentinė	8	7,9
Neaiškių ribų	21	20,8
Iš viso	101	100

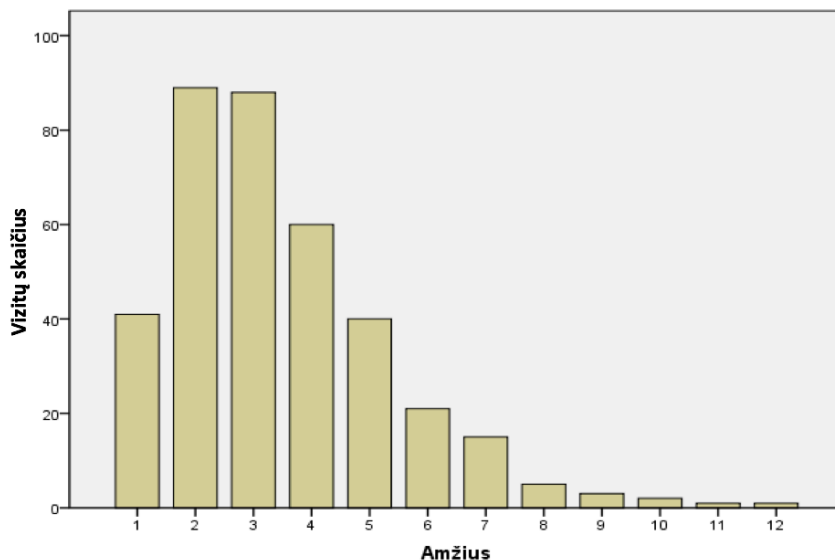
Tiriamųjų pacientų infantilinės hemangiomos dažniausiai rastos nugaroje (28 atvejais), rečiausiai – sėdmenyse (5 atvejais). Infantilinių hemangiomų anatomicinė lokalizacija pateikiama 6.1.3 lentelėje.

6.1.3 lentelė. Infantilinių hemangiomų anatomicinė lokalizacija

Lokalizacija	Tiriamųjų skaičius	Procentai
Nugara	28	27,7
Pilvas	24	23,8
Krūtinė	18	17,8
Galva (plaukuotoji dalis)	18	17,8
Veidas	8	7,9
Sėdmenys	5	5
Iš viso	101	100

Pacientai atvyko 513 vizitų, vidutiniškai kiekvienam pacientui teko 5 tiriamieji vizitai. Atmesti tie vizitai, kurių metu blogai atlikta infraraudonųjų spindulių termografija, ir atmestas kiekvieno paciento paskutinis vizitas (nes nesant dar vieno vizito, negalima buvo priskirti pogrupiui). Galutinai buvo vertinti 366 vizitai. Pirmo vizito metu amžiaus vidurkis buvo 1,6 mėnesio (mediana 2 mėnesiai). Vizitų skaičius kiekvieno amžiaus laikotarpiu pateikiamas 6.1.4 paveiksle.

6.1.4 pav. Vizitų skaičius pagal tiriamojo paciento amžių (mėnesiais)



Stebėtų pacientų grupėje vertintas 231 stebėjimų vizitas. Involiucija nustatyta 42 vizitų, plato stadija – 108 vizitų ir proliferacija – 81 vizito metu. Į gydytų infantilinių hemangiomų grupę įtraukti 32 pacientai, jie atvyko 135 vizitų. Proliferacija nustatyta 42 vizitų, plato – 49 vizitų ir involiucija – 44 vizitų metu. Duomenys pateikiami 6.1.5 ir 6.1.6 lentelėse.

6.1.5 lentelė. Stebėtų infantilinių hemangiomų grupės pacientų vizitų skaičius

Stebėtų IH pogrupiai	Vizitų skaičius	Procentai
Proliferacija	81	35,1
Plato	108	46,7
Involiucija	42	18,2
Iš viso	231	100

6.1.6 lentelė. Gydytų infantilinių hemangiomų grupės pacientų vizitų skaičius

Gydytų IH pogrupiai	Vizitų skaičius	Procentai
Proliferacija	42	31,1
Plato	49	36,3
Involiucija	44	32,6
Iš viso	135	100

Kiekvieno vizito metu pacientams buvo atlikta echoskopija ir išmatuotas IH gylis. Stebėtų pacientų grupėje gylių vidurkis buvo 0,61 cm, gydytų pacientų grupėje – 1,04 cm. Echoskopijos duomenys tenkino normalumo sąlygas (Kolmogorovo ir Smirnov testas), kai $p > 0,05$. Abiejų grupių vidurkiams palyginti taikytas Studento t kriterijus. Vidurkiai tarp grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p > 0,05$). Duomenys 6.1.7 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 proc. $\pm PI$).

6.1.7 lentelė. Stebėtų ir gydytų infantilinių hemangiomų gyliai centimetrais

IH grupės	Vidurkis	$\pm SD$	95 % $\pm PI$		P
Stebėti pacientai	0,61	0,42	0,55	0,66	<0,001
Gydyti pacientai	1,04	0,53	0,95	1,14	

Pirmo vizito metu proliferacijos stadijos buvo 64 IH, plato stadijos – 28 IH, o involiucijos stadijos – 9 IH. Proliferacija dažniausiai nustatyta paciento pirmą ir antrą gyvenimo mėnesį – atitinkamai 26 ir 29 atvejais. Plato stadija pirmo vizito metu taip pat dažniausiai nustatyta antrą ir trečią mėnesį. Duomenys pateikiami 6.1.8 lentelėje.

6.1.8 lentelė. Augimo stadija pirmo vizito metu

Amžius	Augimo stadija			Iš viso
	Involiucija	Plato	Proliferacija	
Iki 1 mėn.	0	0	2	2
1 mėn.	4	13	26	43
2 mėn.	3	11	29	43
3 mėn.	1	4	6	11
4 mėn.	1	0	1	2
Iš viso	9	28	64	101

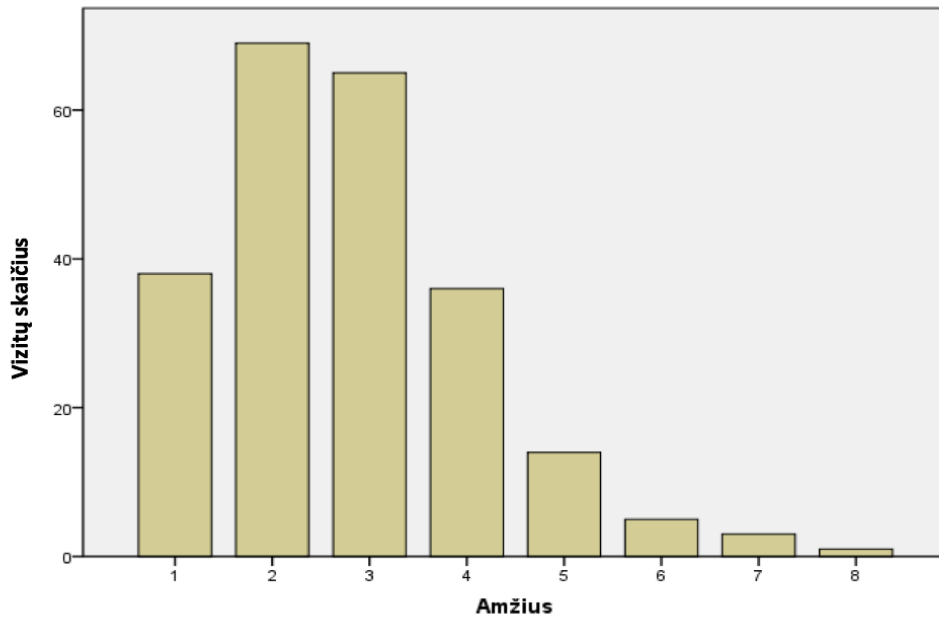
6.2. Stebėtų (negydytų) IH grupė

Infantilinių hemangiomų paviršiaus temperatūros buvo matuotos dviem prietaisais: infraraudonųjų spindulių termometru ir infraraudonųjų spindulių termografu.

Paciento amžiaus ir echoskopijos metu nustatyto IH gylio kiekybiniai kintamieji tenkino normalumo sąlygą. Ji patikrinta pagal Kolmogorovo ir Smirnov testą ir normaliais laikyti kintamieji, kuriems $p \geq 0,05$. Nepriklausomoms imtims lyginti buvo taikyta dvifaktorė dispersinė analizė (ANOVA).

Pacientų vizitų skaičiaus pasiskirstymas pagal amžių pateiktas 6.2.0.1 paveiksle.

6.2.0.1 pav. Stebėtų pacientų vizitų skaičiaus pasiskirstymas pagal amžių



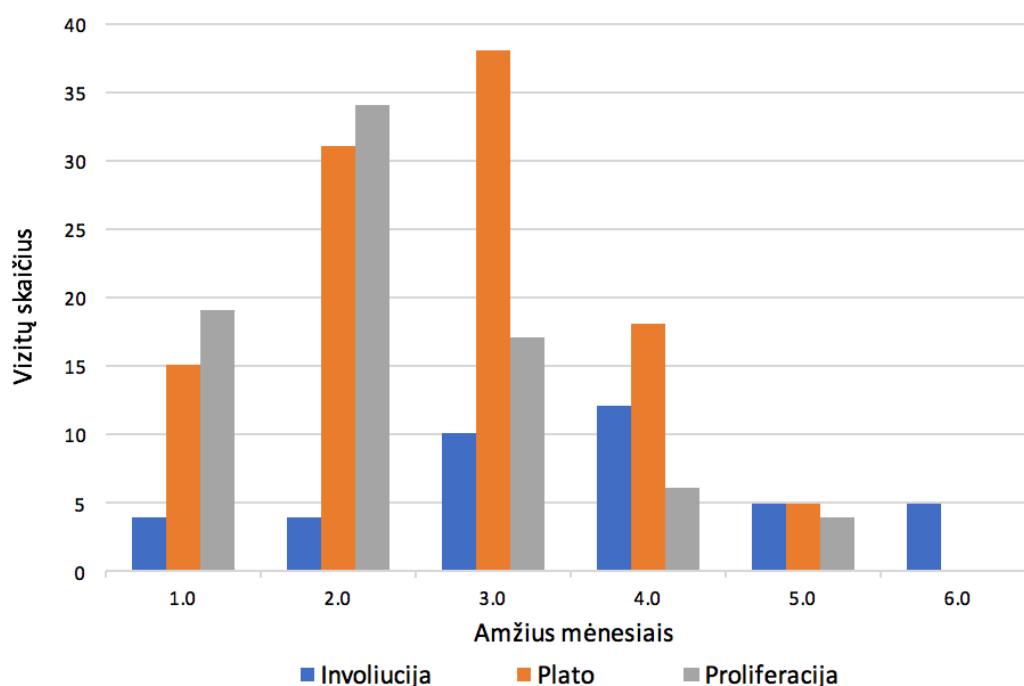
Visų stebėtų pacientų grupės vizitų duomenys suskirstyti į tris pogrūpius: proliferuojančių, plato ir involiuojančių IH. Vėlesniu etapu stebėtų IH grupės pacientų amžių ir echoskopijos metu nustatytą IH gylį palyginome tarp pogrūpių. Amžius pogrūpiuose vidurkiai statistiškai reikšmingai skyrėsi, $p < 0,001$. Proliferuojančių IH grupėje amžiaus vidurkis 2,33 mėnesio, plato grupėje – 2,73 ir involiuojančių IH grupėje – 3,81 mėnesio. Duomenys 6.2.0.2 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (± 95 proc. PI).

6.2.0.2 lentelė. Stebėtų IH amžiaus pasiskirstymas pogrūpiuose

Stebėtų IH pogrūpai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % \pm PI		P
Proliferuojanti	2,33	1,18	2,07	2,59	<0,001
Plato	2,73	1,13	2,52	2,95	
Involiuojanti	3,81	1,64	3,30	4,32	

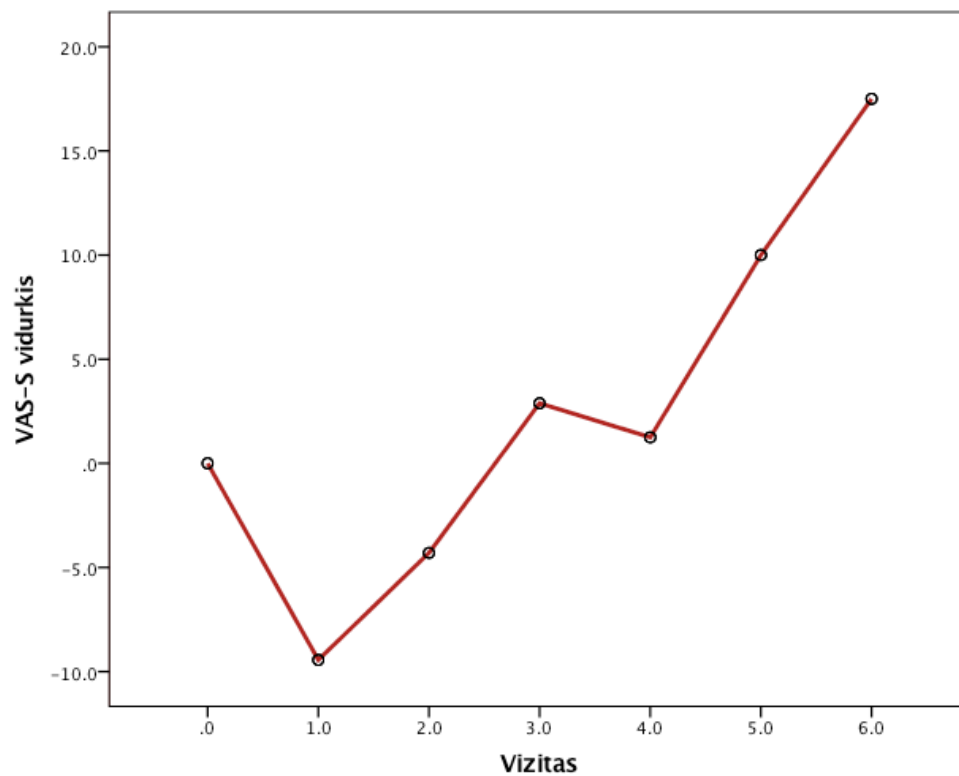
Kuo paciento amžius mažesnis, tuo dažniau IH buvo proliferacijos stadijos, amžiui didėjant, vis daugiau pacientų pakliūva į plato stadiją ir maždaug nuo 3–4 mėnesio pradeda daugėti pacientų, kurių IH jau yra involiucijos stadijos. Stebėtų pacientų proliferacijos, plato ir involiucijos dažnio kitimas kiekvieną mėnesį pateikiamas 6.2.0.3 pav.

6.2.0.3 pav. Augimo stadijų pokytis pagal paciento amžių

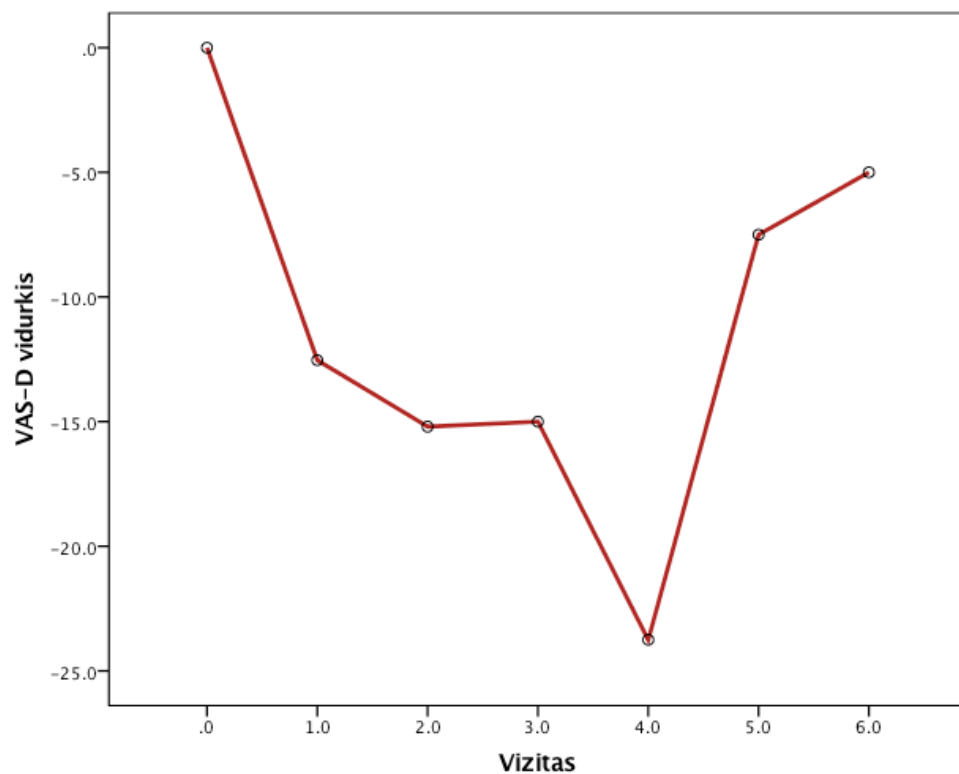


VAS duomenys, kurie parodė IH paviršiaus spalvos (VAS-S) ir IH virš odos esančio iškilimo (VAS-D) kitimą kiekvieno vizito metu, pateikiami 6.2.0.4 pav. ir 6.2.0.5 pav.

6.2.0.4 pav. VAS-S vidurkių kitimas per kiekvieną vizitą



6.2.0.5 pav. VAS-D vidurkių kitimas per kiekvieną vizitą



Įvertinus echoskopijos duomenis gauta, kad IH gyliai tarp pogrupių statistiškai reikšmingai skyrėsi, $p=0,02$. Giliausios hemangiomos buvo proliferuojančių IH pogrupyje, vidurkis – 0,75 cm. Plato grupėje IH gylis vidurkis buvo 0,5 cm, involiuojančių IH pogrupyje – 0,59 cm. Duomenys 6.2.0.6 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (± 95 proc. PI).

6.2.0.6 lentelė. Stebėtų IH gylis pogrupiuose

Stebėtų IH pogrupiai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % \pm PI		P
Proliferuojanti	0,75	0,49	0,65	0,86	0,02
Plato	0,50	0,35	0,43	0,57	
Involiuojanti	0,59	0,38	0,47	0,71	

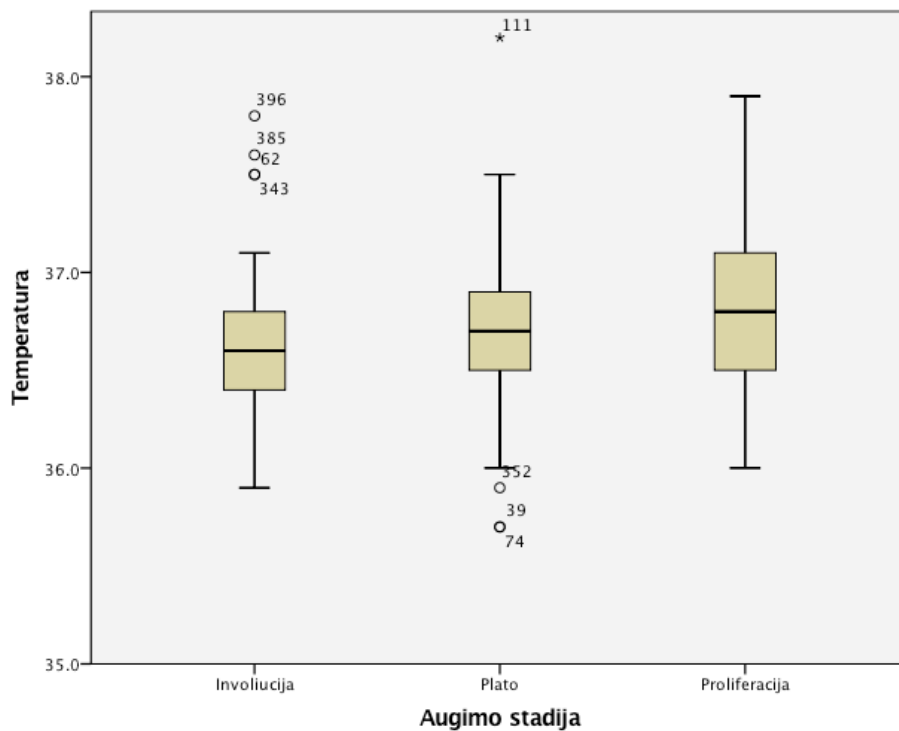
6.2.1. Infraraudonųjų spindulių termometrijos duomenys

Tiriamųjų vizitų duomenis suskirsčius į pogrupius, paskaičiuotos temperatūros, gautos matuojant hemangiomos paviršiaus temperatūrą infraraudonųjų spindulių termometru. Proliferuojančių IH pogrupyje IH paviršiaus temperatūros vidurkis buvo 36,81 °C (mediana 36,8 °C), plato grupėje – 36,71 °C (mediana 36,7 °C) ir involiuojančių IH grupėje – 36,63 °C (mediana 36,6 °C). Tarp pogrupių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas $p=0,03$. Duomenys 6.2.1.1 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 % \pm PI).

6.2.1.1 lentelė. Stebėtų hemangiomų paviršiaus temperatūros vidurkiai matuojant infraraudonųjų spindulių termometru

Stebėtų IH pogrūpiai	Vidurkis	±SD	95 % ± PI		P
Proliferuojanti	36,81	0,37	36,73	36,89	0,03
Plato	36,71	0,38	36,63	36,78	
Involiuojanti	36,63	0,44	36,49	36,76	

6.2.1.1 pav. Stebėtų pacientų IH paviršiaus temperatūrų vidurkių kitimas esant skirtingoms augimo stadijoms



6.2.2. Infraraudonųjų spindulių termografijos duomenys

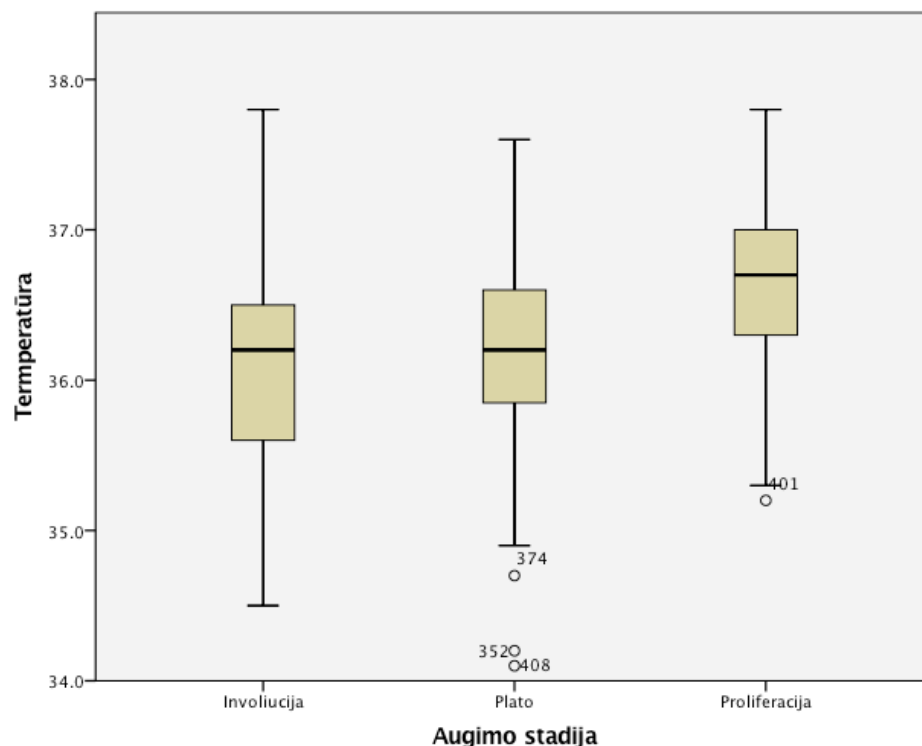
Palyginome proliferacijos, plato ir involiucijos stadijos IH pogrūpių aukščiausių paviršiaus temperatūrų vidurkius, vidutinių IH paviršiaus temperatūrų vidurkius ir IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkių skirtumą su aplinkinės odos vidutinių temperatūrų vidurkiu.

Proliferuojančių IH paviršiaus aukščiausių temperatūrų vidurkis buvo 36,62 °C (mediana 36,5 °C), plato stadijos IH temperatūros vidurkis 36,16 °C (mediana 36,2 °C) ir involiucijos stadijos – 36,03 °C (mediana 36,2). Tarp pogrupių gautas statistiškai patikimas temperatūrų vidurkių skirtumas, kai $p < 0,05$. Duomenys 6.2.2.1 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 proc. $\pm PI$).

6.2.2.1 lentelė. Stebėtų hemangiomų paviršiaus aukščiausių temperatūrų vidurkiai matuojant infraraudonųjų spindulių termografu

Stebėtų IH pogrupiai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % $\pm PI$		P
Proliferuojanti	36,62	0,53	36,51	36,75	<0,001
Plato	36,16	0,62	36,05	36,28	
Involiuojanti	36,03	0,65	35,83	36,23	

6.2.2.1 pav. Stebėtų pacientų IH paviršiaus aukščiausių temperatūrų vidurkių kitimas esant skirtingoms augimo stadijoms

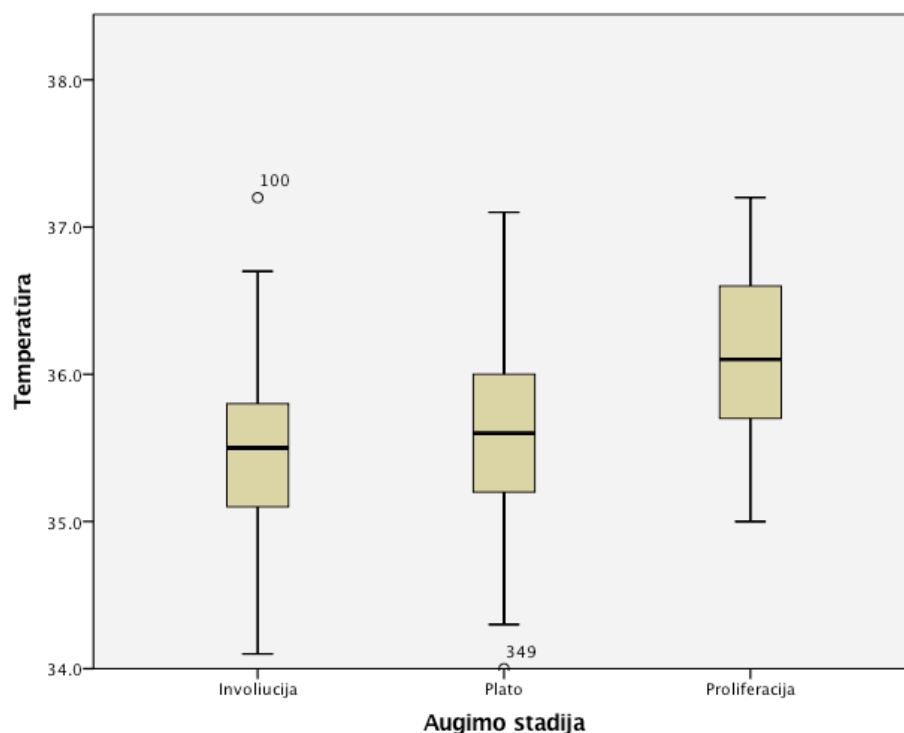


Tiriant pograpius pagal IH paviršiaus vidutines temperatūras, proliferuojančių IH pograpije vidutinės temperatūros vidurkis – 36,12 °C (mediana 36,1 °C). Plato pograpije temperatūrų vidurkis buvo 35,57 °C (mediana 35,6 °C) ir involiucijos pograpije – 35,49 °C (mediana 35,5 °C). Duomenys tarp pograpių statistiškai patikimai skyrėsi tarpusavyje, kai $p < 0,05$. Duomenys 6.2.2.2 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautinoju intervalu (95 proc. $\pm PI$).

6.2.2.2 lentelė. Stebėtų hemangiomų paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkiai matuojant infraraudonųjų spindulių termografu

Stebėtų IH pograpijai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % $\pm PI$		P
Proliferuojanti	36,12	0,54	36,00	36,24	<0,001
Plato	35,57	0,63	35,45	35,69	
Involiuojanti	35,49	0,59	35,31	35,67	

6.2.2.2 pav. Stebėtų pacientų IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkių kitimas esant skirtingoms augimo stadijoms

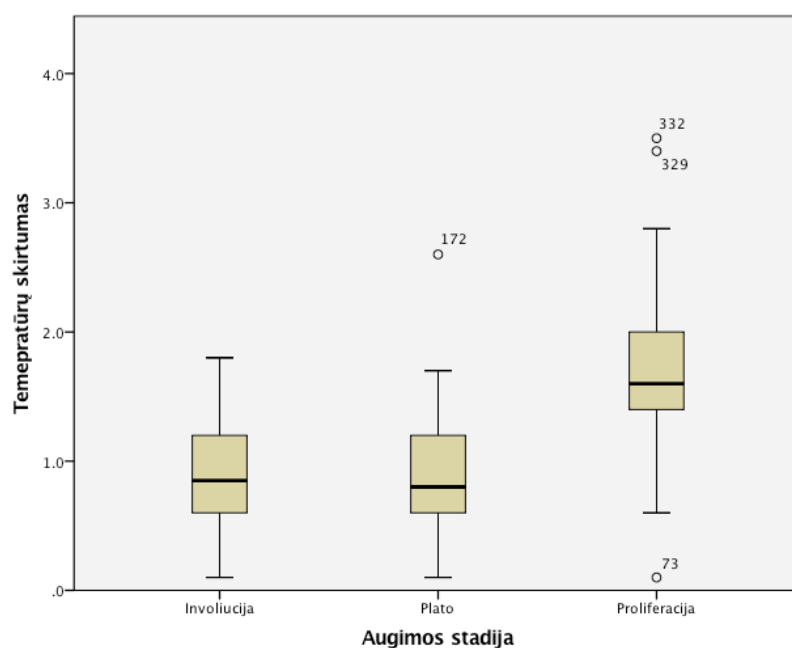


Toliau apskaičiuotas skirtumas tarp IH paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio. Proliferuojančių IH grupėje šių temperatūrų skirtumų vidurkis buvo lygus 1,65 (mediana 1,6). Plato grupėje skirtumų vidurkis buvo 0,87 (mediana 0,8). Toks pat vidurkis buvo ir involiuojančių IH grupėje – 0,87 (mediana 0,85). Tarp pogrupių nustatytas statistiškai patikimas skirtumas, $p < 0,05$. Duomenys 6.2.2.3 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 proc. \pm PI).

6.2.2.3 lentelė. Stebėtų hemangiomų paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio skirtumas

Stebėtų IH pogrupiai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % \pm PI		P
Proliferuojanti	1,65	0,61	1,52	1,79	<0,001
Plato	0,87	0,42	0,79	0,95	
Involiuojanti	0,87	0,39	0,75	0,99	

6.2.2.3 pav. Stebėtų pacientų IH paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio skirtumo kitimas esant skirtingoms augimo stadijoms

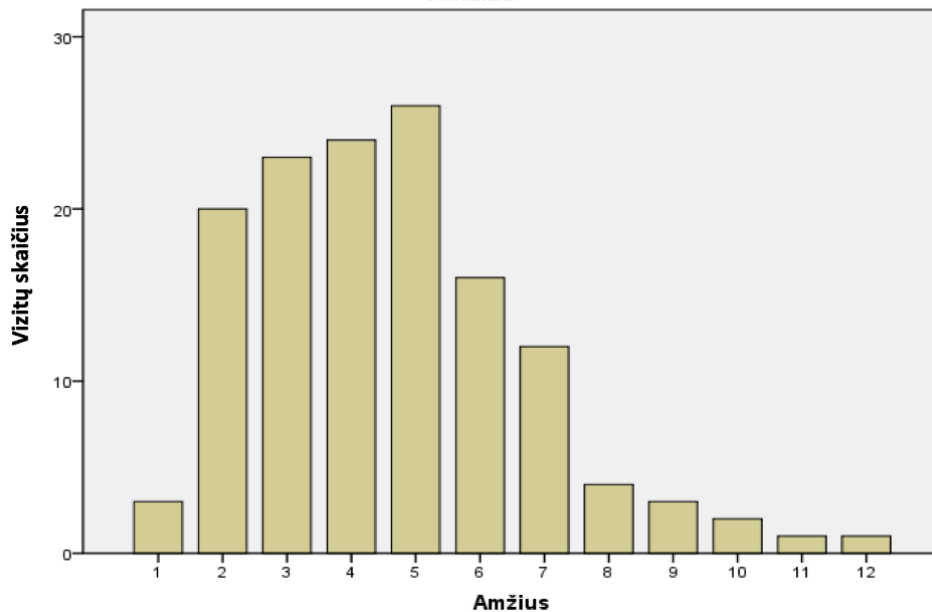


6.3. Gydytų IH grupė

IH pradėjus sparčiai didėti ar atsiradus komplikacijų, buvo skiriamas gydymas – sisteminė terapija propranololiu arba gydymas Nd:YAG lazeriu. Gydomo galimybes ir būdus aptardavome su tėvais ir tėvų sutikimu buvo skirtas pasirinktas gydymas. Tyrimo metu 32 pacientams buvo skirtas gydymas, 13 pacientų – sisteminė terapija (5 pacientams gydymas pradėtas lazeriu, vėliau pakeistas į sisteminę terapiją), 19 pacientų skirtas gydymas tik Nd:YAG lazeriu. 99 vizitų metu buvo skirtas gydymas ir 74 vizitus pacientai lankėsi po gydymo baigimo, siekiant įvertinti, ar nebėra IH augimo ir ar IH pasiekė involiucijos stadiją. Atmesti vizitai, per kuriuos blogai atlikta infraraudonųjų spindulių termografija, ir atmestas kiekvieno paciento paskutinis vizitas (nes nesant dar vieno vizito nebuvo galima priskirti pogrupiui). Galutinai buvo vertinti 30 pacientų 135 vizitai. Gydymo metu šalutinių reiškinių nepastebėta. Tik gydytų pacientų echoskopijos duomenys ir termografijos būdu išmatuotų IH paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio skirtumas tenkino normalumo sąlygas (Kolmogorovo ir Smirnov testas), kai $p > 0,05$. Šioms nepriklausomoms imtims lyginti buvo taikyta dvifaktorė dispersinė analizė (ANOVA). Infraraudonųjų spindulių termometro duomenų, IH paviršiaus aukščiausių temperatūrų vidurkiai, amžiaus vidurkiai ir IH paviršiaus temperatūrų vidutinių temperatūrų vidurkiai matuojant infraraudonųjų spindulių termografu kiekybiniai kintamieji netenkino normalumo sąlygų. Šioms nepriklausomoms imtis lyginti buvo naudojamas Kruskal–Wallis testas.

Gydytų pacientų grupėje amžius mėnesiais gerokai didesnis nei stebėtų pacientų grupėje. Stebėtų pacientų amžiaus vidurkis – 2,8 mėnesio, gydytų pacientų grupės – 4,6 mėnesio. Vizitų skaičius stebėtų pacientų grupėje 5-ą ir 6-ą mėnesį akivaizdžiai mažėja, gydytų pacientų grupėje 5-ą mėnesį pasiekiamas vizitų pikas. Gydytų pacientų grupėje vizitų pasiskirstymas pagal amžių pateikiamas 6.3.0.1 paveiksle.

6.3.0.1 pav. Gydytų pacientų vizitų skaičiaus pasiskirstymas pagal amžių



Gydytų pacientų amžiaus vidurkiai pogrupiuose statistiškai reikšmingai skyrėsi, $p=0,01$. Šioje grupėje mažiausias amžiaus vidurkis buvo proliferuojančių IH pogrupyje – 3,78 mėnesio. Plato pogrupyje amžiaus vidurkis mėnesiais – 4,98. Involiucijos stadijos IH pogrupyje amžiaus vidurkis šiek tiek mažesnis už plato grupės – 4,91 mėnesio. Duomenys 6.3.0.2 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 proc. $\pm PI$).

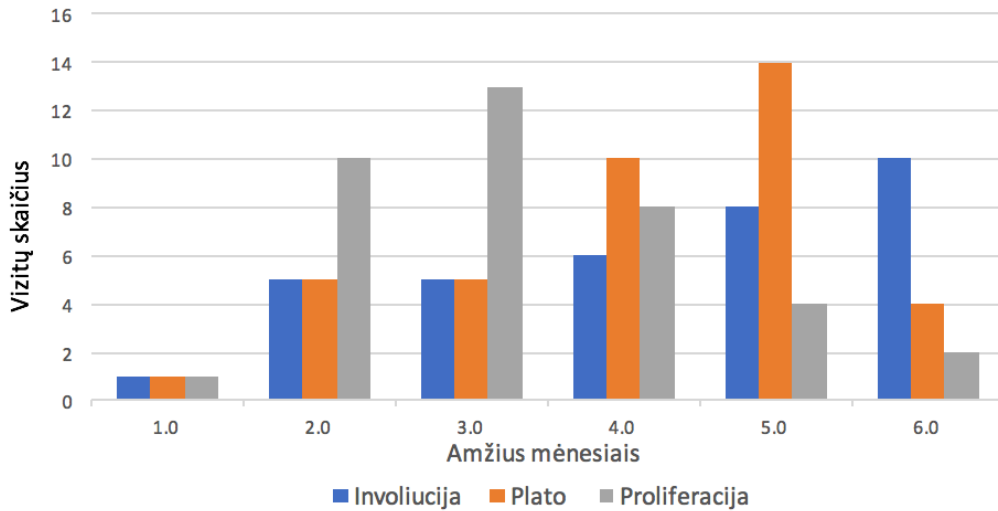
6.3.0.2 lentelė. Gydytų pacientų IH pogrupių amžiaus vidurkiai

Stebėtų IH pogrupiai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % $\pm PI$		P
Proliferuojanti	3,78	2,24	3,07	4,49	0.01
Plato	4,98	2,12	4,37	5,59	
Involiuojanti	4,91	1,84	4,36	5,47	

Gydytų pacientų, kurių IH yra proliferacijos stadijos, amžiaus vidurkis didesnis už stebėtų pacientų. Plato ir involiucijos stadijos taip pat prasidėjo vėliau.

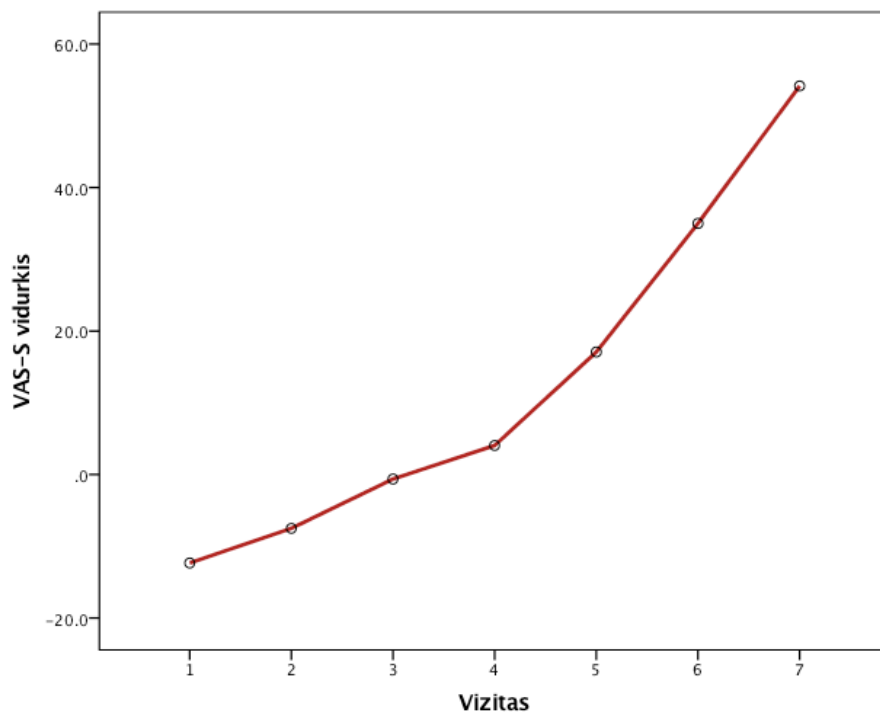
Stebėtų pacientų proliferacijos, plato ir involiucijos dažnio kitimas kiekvieną mėnesį pateikiamas 6.3.0.3 pav.

6.3.0.3 pav. Augimo stadijų pokytis pagal paciento amžių

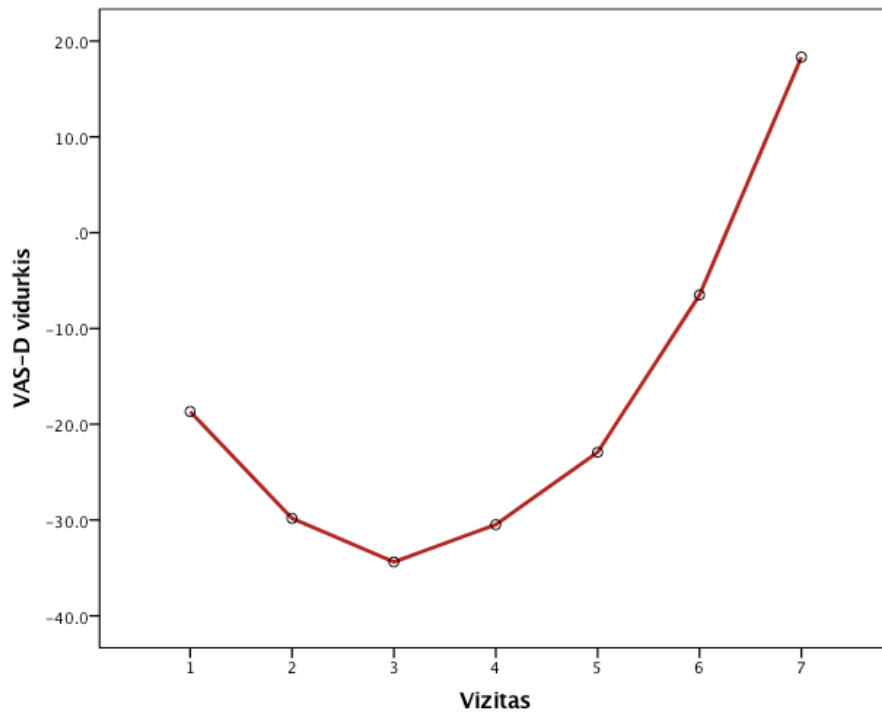


Gydytų pacientų grupėje VAS duomenys – VAS-S ir VAS-D kitimą per kiekvieną vizitą pateikiame 6.3.0.4 pav. ir 6.3.0.5 pav.

6.3.0.4 pav. VAS-S vidurkių kitimas kiekvieno vizito metu



6.3.0.5 pav. VAS-D vidurkių kitimas per kiekvieną vizitą



Gydytų pacientų echoskopijos metu nustatyti IH gylių vidurkiai pogrupiuose statistiškai patikimai nesiskyrė $p=0,062$. Proliferuojančių IH gylių vidurkis 1,2 cm. Plato stadijoje jis jau mažėjo iki 1 cm. Involiuojančių IH grupėje gylių vidurkis 0,95 cm. Duomenys 6.3.0.4 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 proc. $\pm PI$).

6.3.0.6 lentelė. Gydytų pacientų IH gylių vidurkiai pogrupiuose

Stebėtų IH pogrupiai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % $\pm PI$		P
Proliferuojanti	1,21	0,48	1,06	1,36	0.062
Plato	1,00	0,41	0,89	1,12	
Involiuojanti	0,95	0,65	0,75	1,15	

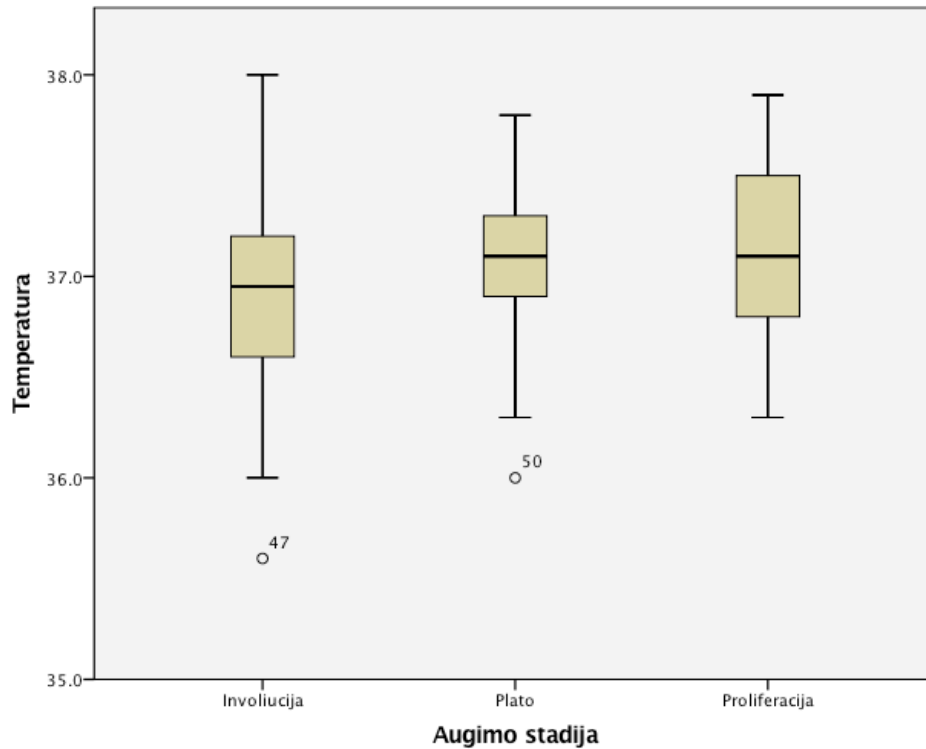
6.3.1. Infraraudonųjų spindulių termometro duomenys

Išmatavus infraraudonųjų spindulių termometru gydytų IH paviršiaus temperatūras pogrupiuose jos buvo aukštesnės už stebėtų pacientų IH paviršiaus temperatūras. Gydytų pacientų proliferuojančių IH paviršiaus temperatūrų vidurkis buvo 37,13 °C (mediana 37,1 °C), plato grupėje IH paviršiaus temperatūra – 37,06 °C (mediana 37,1 °C). Involiuojančių IH grupėje temperatūros vidurkis – 36,92 °C (mediana 36,95 °C). Lyginant paviršiaus temperatūrų vidurkių skirtumą tarp grupių, reikšmingo skirtumo nenustatyta – $p=0,066$. Duomenys 6.3.1.1 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautinoju intervalu (95 proc. $\pm PI$).

6.3.1.1 lentelė. Gydytų IH paviršiaus temperatūros vidurkiai matuojant infraraudonųjų spindulių termometru

Stebėtų IH pogrupiai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % $\pm PI$		P
Proliferuojanti	37,13	0,38	37,00	37,24	0,066
Plato	37,06	0,36	36,95	37,16	
Involiuojanti	36,92	0,50	36,76	37,11	

6.3.1.1 pav. Gydytų pacientų IH paviršiaus temperatūrų vidurkių kitimas esant skirtingoms augimo stadijoms



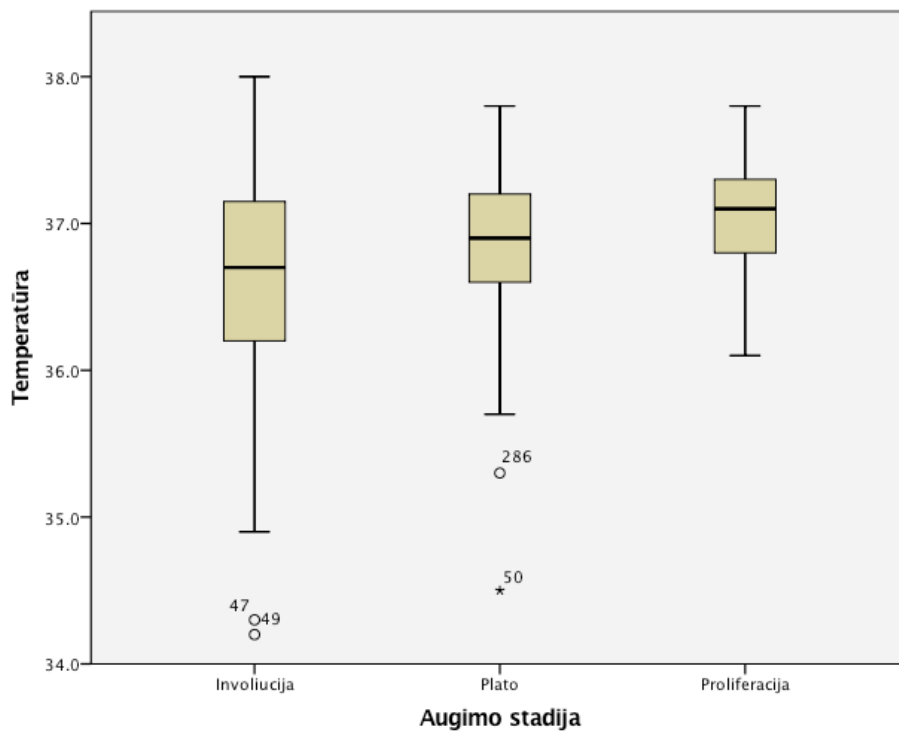
6.3.2. Infraraudonųjų spindulių termografijos duomenys

Tyrimo metu infraraudonųjų spindulių termografu išmatuotos aukščiausios IH paviršiaus temperatūros. Proliferuojančių IH temperatūrų vidurkiai buvo 37,05 °C (mediana 37,1 °C). Plato stadijos IH temperatūrų vidurkiai buvo 36,79 °C (mediana 36,9 °C), involiucijos stadijos – 36,52 °C (mediana 36,7 °C). Temperatūrų vidurkiai tarp pogrupių statistiškai patikimai skyrėsi, kai $p < 0,05$. Duomenys 6.3.2.1 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 proc. $\pm PI$).

6.3.2.1 lentelė. Gydytų IH paviršiaus aukščiausių temperatūrų vidurkiai matuojant infraraudonųjų spindulių termografu

Gydytų IH pogrūpiai	Vidurkis	±SD	95 % ± PI		P
Proliferuojanti	37,05	0,37	36,93	37,16	0,006
Plato	36,79	0,59	36,62	36,96	
Involiuojanti	36,52	0,88	36,25	36,79	

6.3.2.1 pav. Gydytų pacientų IH paviršiaus aukščiausių temperatūrų vidurkių kitimas esant skirtingoms augimo stadijoms



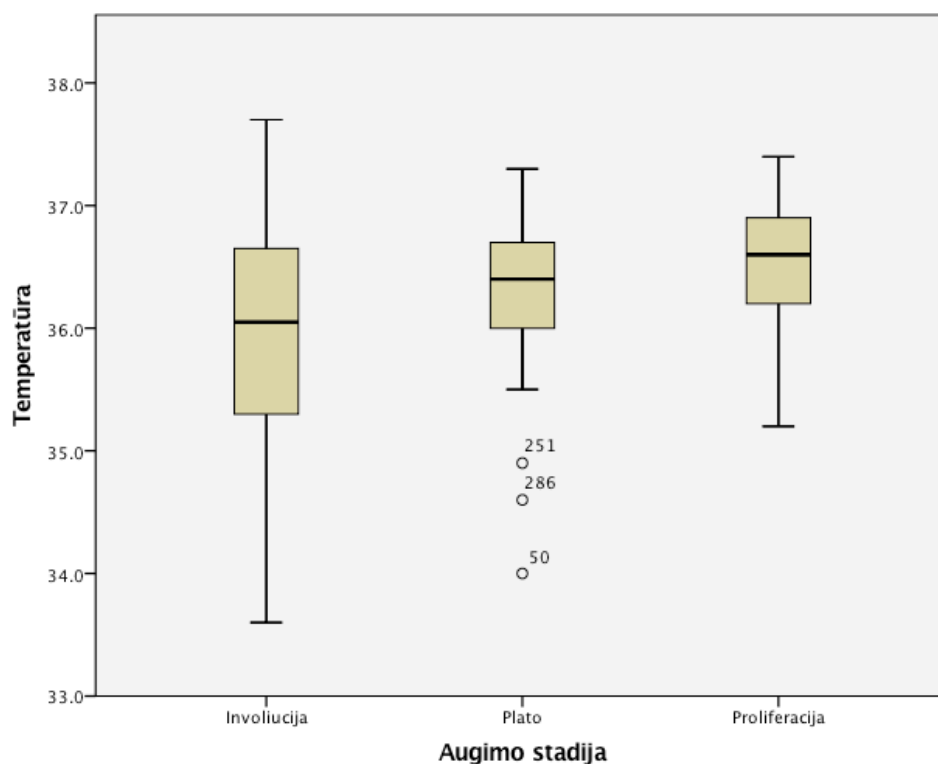
Proliferacijos stadijos IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkis buvo 36,5 °C (mediana 36,6 °C), plato stadijos buvo kiek mažesnis – 36,26 °C (mediana 36,4 °C). Žemiausias temperatūrų vidurkis nustatytas esant involiucijos stadijos IH – 35,93 °C (mediana 36,05 °C). Tarp pogrūpių nustatytas statistiškai patikimas skirtumas, kai $p < 0,05$. Duomenys 6.3.2.2

lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu (\pm SD) ir pasikliautinoju intervalu (95 proc. \pm PI).

6.3.2.2 lentelė. Gydytų IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkiai matuojant infraraudonųjų spindulių termografu

Gydytų IH pogrūpiai	Vidurkis	\pm SD	95 % \pm PI		P
Proliferuojanti	36,52	0,47	36,37	36,67	0,007
Plato	36,26	0,64	36,08	36,45	
Involiuojanti	35,93	1,01	35,62	36,23	

6.3.2.2 pav. Gydytų pacientų IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkių kitimas esant skirtingoms augimo stadijoms



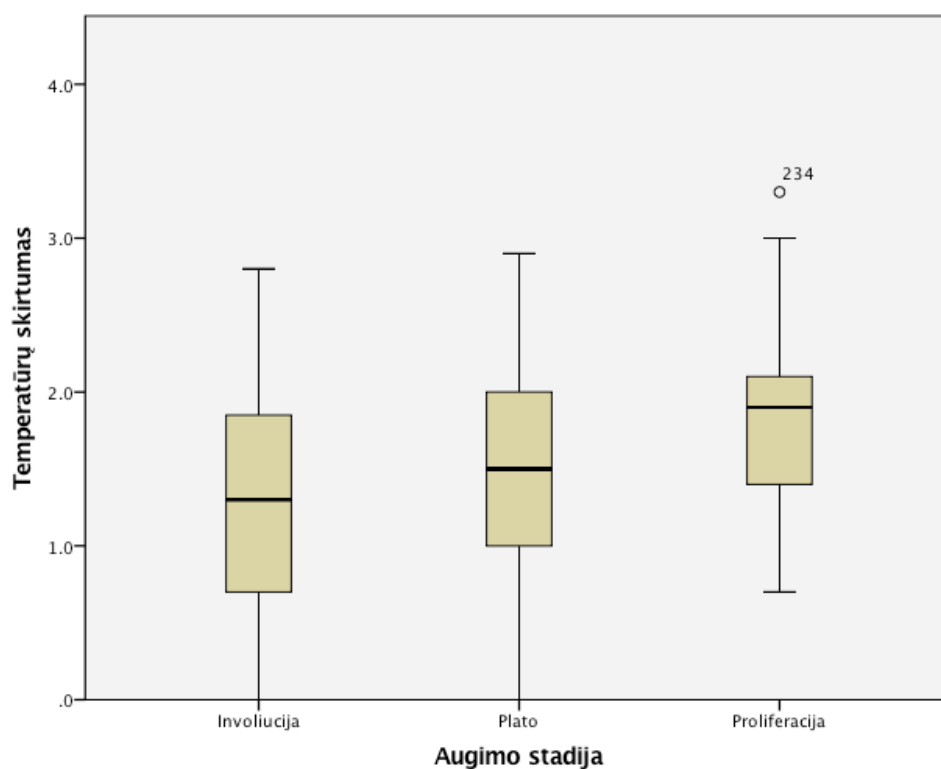
Išmatavus kiekvieno vizito IH paviršiaus vidutinę temperatūrą ir aplinkinės odos vidutinę temperatūrą apskaičiuotas jų skirtumas. Proliferacijos stadijoje šių skirtumų vidurkis buvo 1,85. Gydytų pacientų grupės plato pogrūpyje temperatūrų skirtumų vidurkis buvo 1,46, involiuojančių IH pogrūpyje – 1,39.

Tarp pogrupių nustatytas statistiškai patikimas skirtumas, kai $p < 0,05$. Duomenys 6.3.2.3 lentelėje pateikti vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 proc. $\pm PI$).

6.3.2.3 lentelė. Gydytų hemangiomų paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio skirtumas

Gydytų IH pogrupiai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % $\pm PI$		P
Proliferuojanti	1,85	0,61	1,66	2,04	0,006
Plato	1,46	0,66	1,28	1,65	
Involiuojanti	1,39	0,80	1,15	1,64	

6.3.2.3 pav. Gydytų pacientų IH paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio skirtumo kitimas esant skirtingoms augimo stadijoms



Kitas etapas šiame tyrime buvo smulkiau panagrinėti gydytų IH paviršiaus temperatūrų pokyčius gydymo metu. Pacientai buvo sugrupuoti pagal vizitus. Pirmo vizito metu visiems pacientams buvo skirtas gydymas. Taip sugrupavus pacientus aiškiau matomi temperatūros pokyčiai gydymo metu. Pirmo vizito metu 23 pacientai buvo gydyti Nd:YAG lazeriu, 7 pacientams skirta sisteminė terapija propranololiu. Antro vizito metu 8 pacientams skirtas gydymas lazeriu, 6 pacientams – sisteminė terapija, 14 pacientų stebėti po gydymo lazeriu, dviem pacientams tai buvo paskutinis tiriamasis vizitas (penktas vizitas ir atsirado hemangiomos nykimo požymių), todėl jų duomenys nėra įtraukti (nes nesant dar vieno vizito duomenų, nėra galimybės įvertinti tolesnę IH eigą). Kitų vizitų metu taikytos gydymo priemonės pateikiamos 6.3.2.4 lentelėje.

6.3.2.4 lentelė. Vizitų metu taikyto gydymo / stebėjimo pasiskirstymas

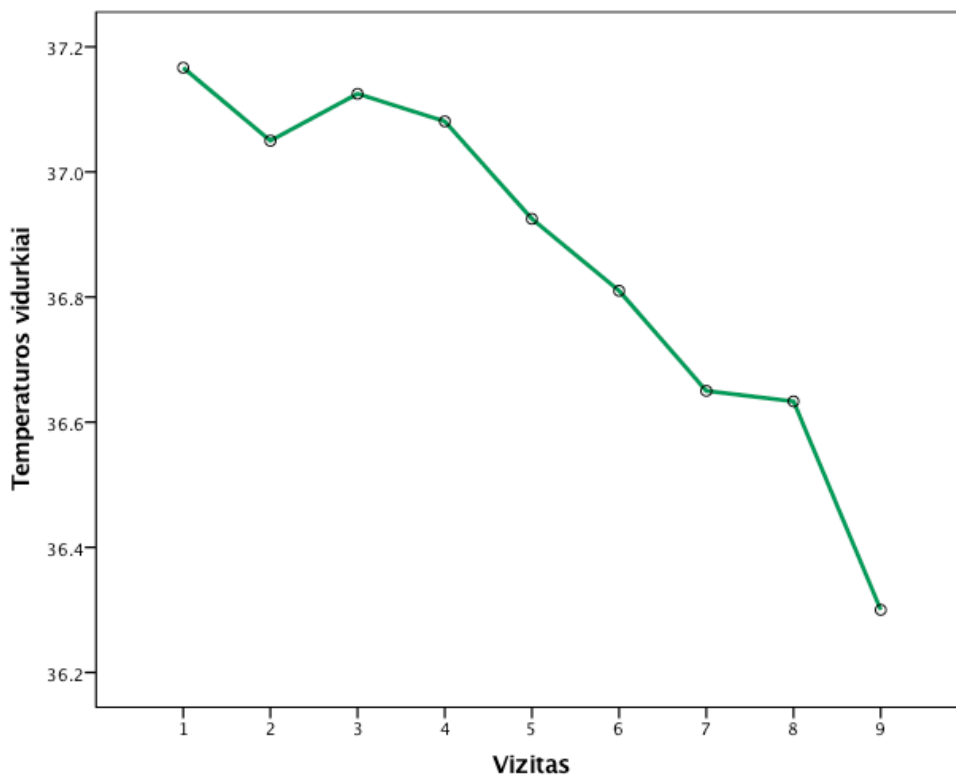
		Vizitai									Iš viso
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Gydymas	Nd:YAG lazeris	23	8	6	2	0	0	0	0	0	39
	Stebėjimas po gydymo lazeriu	0	14	12	11	4	2	0	0	0	43
	Sisteminė terapija	7	6	6	8	8	8	5	2	1	51
	Stebėjimas po ST	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Iš viso		30	28	24	21	12	10	6	3	1	135

Matuojant temperatūras infraraudonųjų spindulių termometru pirmų vizitų metu, temperatūros vidurkis buvo 37,17 °C. Per kitus vizitus temperatūros vidurkis vis mažėjo. Septinto vizito metu temperatūrų vidurkis jau buvo 36,65 °C. Išmatuotų temperatūrų kiekybiniai kintamieji tenkino normalumo sąlygą. Šioms nepriklausomoms imtis lyginti buvo taikyta dvifaktoriškas dispersinė analizė (ANOVA). Temperatūros vidurkiai tarp vizitų statistiškai patikimai skyrėsi, $p=0,02$. Duomenys, pavaizduoti 6.3.2.5 pav. ir 6.3.2.5 lentelėje, pateikiami vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautinoju intervalu (95 proc. $\pm PI$).

6.3.2.5 lentelė. Gydytų IH paviršiaus temperatūros vidurkiai kiekvieno vizito metu matuojant infraraudonųjų spindulių termometru

Vizitai	Vidurkis	\pm SD	95 % \pm PI		P
1	37,17	0,30	37,05	37,28	0,02
2	37,05	0,37	36,91	37,19	
3	37,13	0,38	36,97	37,29	
4	37,08	0,52	36,84	37,32	
5	36,93	0,51	36,60	37,25	
6	36,81	0,41	36,51	37,11	
7	36,65	0,47	36,3,15	37,15	
8	36,63	0,6	36,49	36,78	
9	36,3	---	---	---	

6.3.2.5 pav. Gydytų IH paviršiaus temperatūros vidurkiai per kiekvieną vizitą matuojant infraraudonųjų spindulių termometru



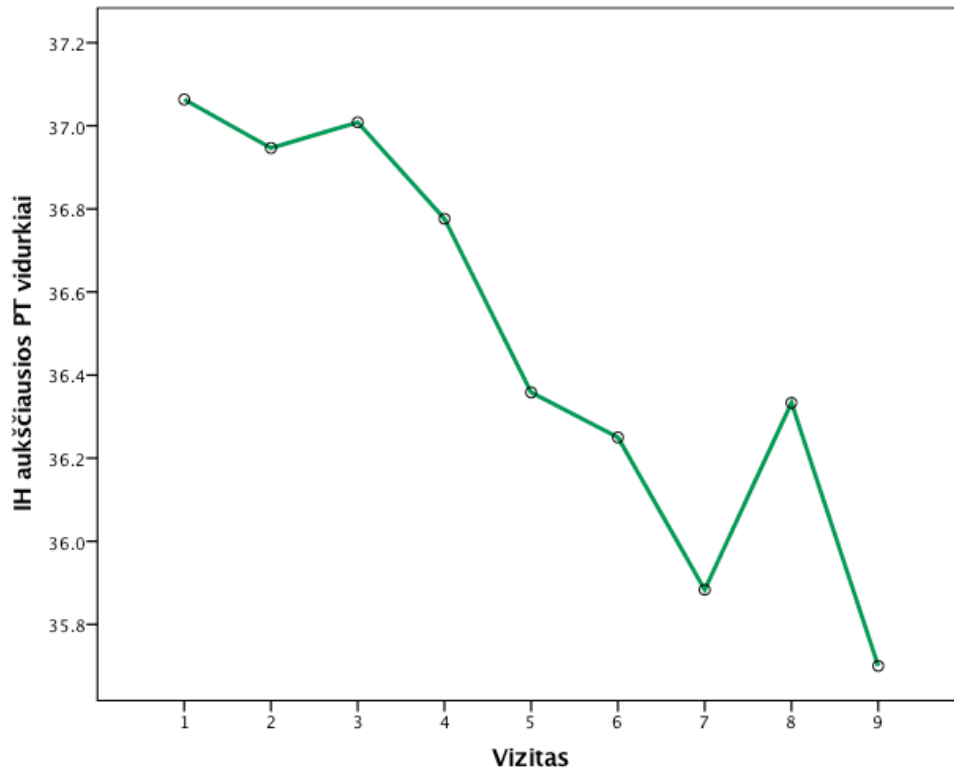
Paskesniu etapu buvo paskaičiuotos IH paviršiaus temperatūros, matuojamos infraraudonųjų spindulių termografu. Buvo vertinta aukščiausios ir vidutinės IH paviršiaus temperatūros bei vidutinės IH paviršiaus temperatūros ir vidutinės aplinkinės odos paviršiaus temperatūros skirtumas. Šie visi matavimai taip pat parodė pastovų temperatūros vidurkių mažėjimą, 7 ir 8 vizito metu temperatūros vidurkiai šiek tiek padidėja, tai susiję su sisteminės terapijos gydymo pabaiga. Išmatuotų aukščiausios ir vidutinės IH paviršiaus temperatūros vidurkių kiekybiniai kintamieji tenkino normalumo sąlygas. Šioms nepriklausomoms imtis lyginti buvo taikyta dvifaktorė dispersinė analizė (ANOVA).

Vidutinės IH paviršiaus temperatūros ir vidutinės aplinkinės odos paviršiaus temperatūros skirtumas netenkino kiekybinių kintamųjų normalumo sąlygos, šiai nepriklausomai imčiai lyginti buvo naudojamas Kruskal–Wallis testas. Visi temperatūrų vidurkiai tarp vizitų statistškai patikimai skyrėsi ($p < 0,05$). Šių matavimų duomenys pateikiami vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ($\pm SD$) ir pasikliautiniu intervalu (95 proc. $\pm PI$) 6.3.2.6, 6.3.2.7, 6.3.2.8 lentelėse ir paveiksluose.

6.3.2.6 lentelė. Gydytų IH paviršiaus aukščiausių temperatūrų vidurkiai kiekvieno vizito metu matuojant infraraudonųjų spindulių termografu

Vizitai	Vidurkis	$\pm SD$	95 % $\pm PI$		P
1	37,06	0,31	36,95	37,18	<0,001
2	36,95	0,46	36,77	37,13	
3	37,01	0,55	36,78	37,24	
4	36,78	0,73	36,45	37,11	
5	36,36	0,84	35,82	36,89	
6	36,25	0,99	35,54	36,96	
7	35,88	0,92	34,91	36,85	
8	36,33	0,21	35,82	36,85	
9	35,70	---	---	---	

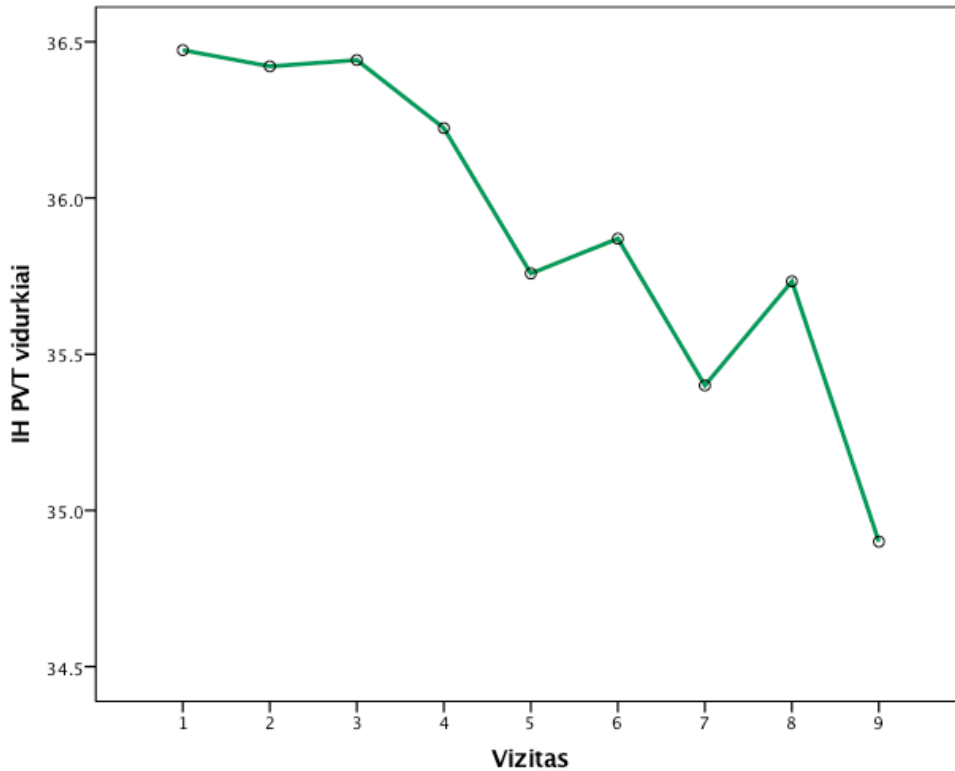
6.3.2.6 pav. Gydytų IH paviršiaus aukščiausių temperatūrų vidurkiai kiekvieno vizito metu matuojant infraraudonųjų spindulių termografu



6.3.2.7 lentelė. Gydytų IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkiai kiekvieno vizito metu matuojant infraraudonųjų spindulių termografu

Vizitai	Vidurkis	\pm SD	95 % \pm PI		P
1	36,47	0,46	36,30	36,65	0,014
2	36,42	0,58	36,19	36,65	
3	36,44	0,71	36,14	36,74	
4	36,22	0,88	35,82	36,63	
5	35,76	1,04	35,09	36,42	
6	35,87	0,85	35,26	36,48	
7	35,40	1,11	34,24	36,56	
8	35,73	0,45	34,61	36,85	
9	34,90	---	---	---	

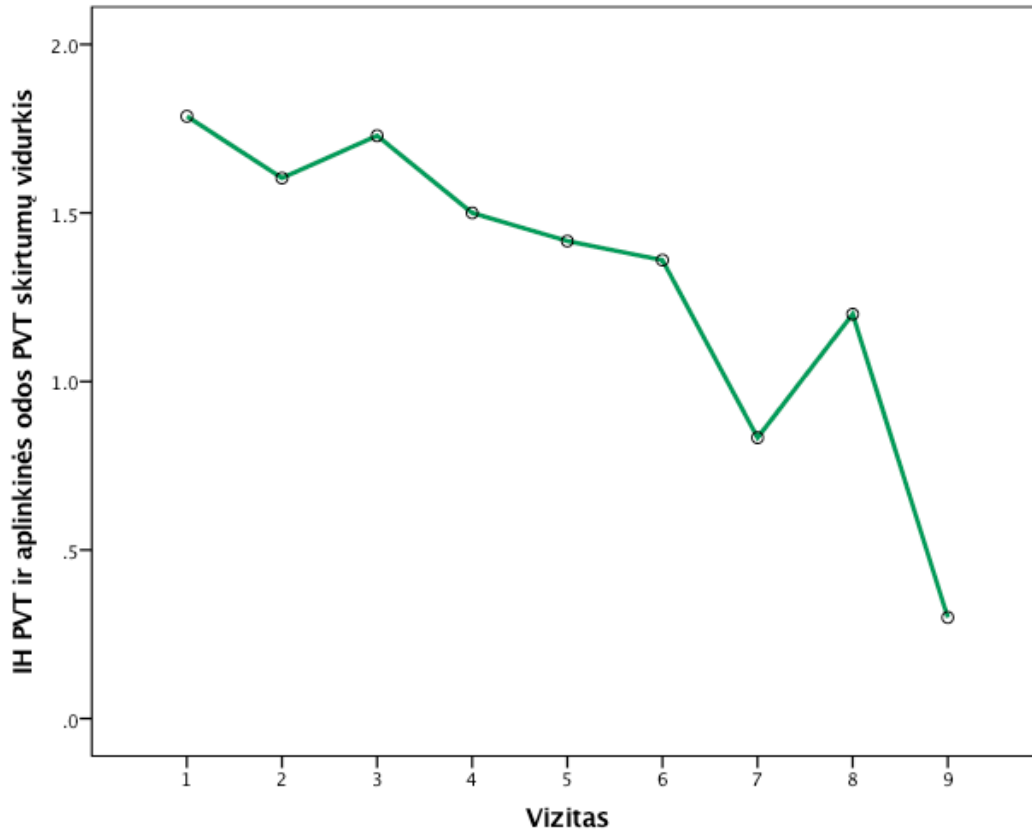
6.3.2.7 pav. Gydytų IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkiai kiekvieno vizito metu matuojant infraraudonųjų spindulių termografu



6.3.2.8 lentelė. Gydytų hemangiomų paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio skirtumas kiekvieno vizito metu. $\chi^2=17,07$

Vizitai	Vidurkis	Vidurkių rangas	P
1	1,79	83,11	0,03
2	1,60	76,00	
3	1,73	70,02	
4	1,50	79,67	
5	1,42	69,65	
6	1,36	63,59	
7	0,83	46,19	
8	1,20	31,13	
9	0,30	35,75	

6.3.2.8 pav. Gydytų hemangiomų paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio skirtumas kiekvieno vizito metu



Šiuo metu gydymo efektyvumą nusakome IH spalvos pokyčiu ir dydžio pokyčiu, tai atitiktų VAS-S ir VAS-G skalės. Mūsų atliktame tyrime VAS-S ir VAS-D aiškiai rodė IH gerėjimą, todėl nuspręsta atlikti koreliacinę analizę siekiant įvertinti VAS-S ir VAS-D ryšį su IH paviršiaus temperatūromis. Gauti duomenys pateikiami 6.3.2.9 lentelėje.

6.3.2.9 lentelė. Koreliacijos tarp VAS-S, VAS-D ir IH paviršiaus temperatūrų koeficientai

Pearsono koreliacijos koeficientas (r) N=135	VAS-S		VAS-G		IH PT IS termometrija		IH PT aukščiausios temperatūros (termografijos)		IH PT IS vidutinės temperatūros (termografijos)		IH PT ir aplinkinės odos PT skirtumas (termografija)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
VAS-S	1		0,644**		-0,467**		-0,604**		-0,539**		-0,527**	
			0,000		0,000		0,000		0,000		0,000	
VAS-G	0,644**		1		-0,476**		-0,489**		-0,553**		-0,443**	
			,000		0,000		,000		,000		0,000	
IH PT IS termometrija	-0,467**		-0,476**		1		0,728**		0,707**		0,462**	
			0,000		0,000		0,000		0,000		0,000	
IH PT aukščiausios temperatūros (termografijos)	-0,604**		-0,489**		0,728**		1		0,911**		0,575**	
			,000		0,000				0,000		0,000	
IH PT IS vidutinės temperatūros (termografijos)	-0,539**		-0,553**		0,707**		0,911**		1		0,599**	
			,000		0,000		0,000				0,000	
IH PT ir aplinkinės odos PT skirtumas (termografija)	-0,527**		-0,443**		0,462**		0,575**		0,599**		1	
			,000		0,000		0,000		0,000		0,000	

** ryšys tarp matavimų statistiškai reikšmingas, kai taikytų kriterijų reikšmingumas $p < 0,01$

6.4. Stebėtų IH grupės proliferacijos veiksnių nustatymas

Kitas tyrimo etapas buvo nustatyti stebėtų pacientų IH proliferacijai įtaką darančius rizikos veiksnius. Pirmiausia nustatytas stebėtų IH rizikos veiksnių kiekybinių kintamųjų tiesinio ryšio stiprumas. IH skersmuo turi silpną ryšį su IH gyliu ($r=0,2$, $p=0,001$) ir termografijos duomenimis (r nuo $0,202$ iki $0,292$, kai $p<0,01$), labai silpną ryšį su IH termometrija ($r=0,179$, $p=0,006$). Tarp pacientų amžius ir IH skersmens koreliacija labai silpna ($r=0,007$, $p=0,9$). IH gylį su amžiumi ($r=0,289$, $p<0,01$) ir IH termometrija ($r=0,238$, $p<0,01$) sieja silpna koreliacija. Vidutinis ryšys nustatytas tarp IH gylio ir termografijos duomenų (IHP aukščiausios temperatūros ($r=0,444$, $p<0,01$), IH PVT ($r=0,416$, $p<0,01$) bei IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumo ($r=0,528$, $p<0,01$)). Taip pat vidutinis ryšys rastas tarp IH PVT (termometrijos) ir IH PVT (termografijos) – $r=0,588$, $p<0,01$. Stiprus ryšys nustatytas tarp termografijos duomenų – IHP aukščiausios temperatūros ir IH PVT – $r=0,88$, $p<0,01$. Koreliacijos koeficientai tarp rizikos veiksnių pateikiami 6.4.1 lentelėje.

6.4.1 lentelė. Koreliacijos koeficientai tarp IH skersmens, amžiaus, gylio, temperatūrų

Pearsono koreliacijos koeficientas (r) N=231	IH skersmuo	Amžius	IH gylis	IH PT (IS termometrija)	IHP aukščiausios temperatūros (termografija)	IH PVT (termografija)	IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumas (termografija)
IH skersmuo	r	0,007	0,208*	0,179*	0,202*	0,225*	0,292*
	p	0,912	0,001	0,006	0,002	0,001	0,000
Amžius	r	0,007	0,289*	0,240*	0,211*	0,118	0,162*
	p	0,912	0,000	0,000	0,001	0,073	0,013
IH gylis	r	0,208*	0,289*	0,238*	0,444*	0,416*	0,528*
	p	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IH PT (IS termometrija)	r	0,179*	0,240*	0,238*	0,588*	0,536*	0,316*
	p	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IHP aukščiausios temperatūros (termografija)	r	0,202*	0,211*	0,444*	0,588*	0,880*	0,513*
	p	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
IH PVT (termografija)	r	0,225*	0,416*	0,536*	0,880*	1	0,503*
	p	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumas (termografija)	r	0,292*	0,162*	0,316*	0,513*	0,503*	1
	p	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000

* ryšys tarp matavimų statistiškai reikšmingas, kai taikytų kriterijų reikšmingumas $p < 0,05$

** ryšys tarp matavimų statistiškai reikšmingas, kai taikytų kriterijų reikšmingumas $p < 0,01$

Gavus koreliacijos koeficientus atskirai sudaryti tiesinės regresijos modeliai termometrijos ir termografijos duomenims, siekiant įvertinti, kiek įtakos temperatūros kitimui turi IH skersmuo, gylis ir paciento amžius vizito metu.

Sudarytas tiesinės regresijos modelis, kiek paciento amžius, IH skersmuo ir gylis veikia IS termometrijos duomenis. Šio regresijos modelio determinacijos koeficientas labai žemas – $R^2=0,097$. Toks modelis nėra tikslus ir patikimas.

IS termografu išmatavus IH PT aukščiausias vertes, sudarytas tiesinės regresijos modelis. Determinacijos koeficientas didesnis – $R^2=0,208$, šis modelis nusako tik 20 procentų visos variacijos. Šiame modelyje didėja IH gylio įtaka – $b=0,595$, amžiaus ir skersmens regresijos lygties koeficientai išlieka žemi ir amžiaus $p=0,115$. Duomenys pateikiami 6.4.2 lentelėje.

6.4.2 lentelė. Tiesinės regresijos modelis, amžiaus, IH gylio, skersmens įtaka termografijos duomenims (IH PT aukščiausioms vertėms)

	Regresijos lygties koeficientai (B)	Standartinė paklaida	P	95 % ± PI	
Gylis	0,595	0,095	0,000	0,407	0,783
Skersmuo	0,050	0,025	0,047	0,001	0,099
Amžius	0,046	0,029	0,115	-0,011	0,104
Konstanta	35,689	0,108	0,000	35,475	35,902

Tiesinės regresijos modeliui kaip priklausomą kintamąjį pasirinkus IH PVT, išmatuotas IS termografu, buvo gautas determinacijos koeficientas $R^2=0,193$ ir jis neviršija 0,2, todėl šis modelis yra netinkamas.

Priklausomąjį kintamąjį pasirinkus IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumą (išmatuota IS termografu), gautas determinacijos koeficientas $R^2=0,305$. Amžiaus regresijos koeficientas $b=0,01$ ($p=0,70$), skersmens $b=0,076$ ($p=0,001$). Gylio regresijos koeficientas išlieka didžiausias $b=0,7$ ($p<0,001$). Duomenys pateikiami 6.4.3 lentelėje.

6.4.3 lentelė. Tiesinės regresijos modelis, amžiaus, IH gylio, skersmens įtaka termografijos duomenims (IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumui)

	Regresijos lygties koeficientai (B)	Standartinė paklaida	P	95 % ± PI	
Gylis	0,701	0,086	0,000	0,532	0,869
Skersmuo	0,076	0,022	0,001	0,032	0,121
Amžius	0,010	0,026	0,703	-0,042	0,062
Konstanta	0,503	0,097	0,000	0,311	0,694

IH proliferacijos atsiradimo veiksniams nustatyti taikyta logistinė regresija. Duomenys buvo suskirstyti į dvi grupes: 1 grupė – proliferacijos grupė, 0 grupė – plato ir involiucijos grupės. Į modelį įtraukti faktoriai, kurių vidurkiai reikšmingai skyrėsi. Kadangi IH temperatūros duomenys bendrai gali iškreipti modelio priklausomybes, jie apskaičiuoti atskirai. Pirmiausia nustatyta, kokią įtaką proliferacijai atsirasti turi IH PT (matuojant IS termometru), amžius, IH skersmuo ir gylis. Gauta, kad temperatūrai padidėjus vienu vienetu tikimybė atsirasti proliferacijai lyginant su 0 grupės tikimybe yra 2,9 (ŠS 2,9, Wald 6,14, $\chi^2=59,662$, $p=0,013$). Šiame modelyje IH gylio šansų santykis yra didžiausias – 6,5 (Wald 19,68, $\chi^2=59,662$, $p<0,001$). Pacientų amžiaus atveju gauname, kad didėjant amžiui 0 grupės tikimybė didėja (ŠS 2,401, Wald 26,16, $\chi^2=59,662$, $p=0,013$). Duomenys pateikiami 6.4.4 lentelėje.

6.4.4 lentelė. Logistinės regresijos modelis ir šansų santykis, kai $\chi^2=59,662$, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,313$

Parametrai	Koeficientas	Wald kriterijus	ŠS	95 % PI	P
Gylis	1,872	19,675	6,501	2,843– 14,687	0,000
Skersmuo	0,232	4,874	1,262	1,026– 1,551	0,027
Amžius	-0,811	26,164	0,445	0,326– 0,606	0,000
IH PT (termometrija)	1,066	6,144	2,905	1,250– 6,749	0,013
Konstanta	-39,458	6,340	0,000		0,012

IHP aukščiausios temperatūros (matuojant IS termografu) šansų santykis yra 5,8 (Wald 22,80, $\chi^2=82,585$, $p<0,001$). IH gylio šansų santykis šiame modelyje mažesnis – 3,1 (Wald 6,45, $\chi^2=82,585$, $p=0,011$). Pacientų amžiaus atveju vėl gauname, kad didėjant amžiui 0 grupės tikimybė didėja (ŠS 2,4, Wald 29,35, $\chi^2=82,585$, $p<0,001$). Duomenys pateikiami 6.4.5 lentelėje.

6.4.5 lentelė. Logistinės regresijos modelis ir šansų santykis, kai $\chi^2=82,585$, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,414$

Parametrai	Koeficientas	Wald kriterijus	ŠS	95 % PI	P
Gylis	1,146	6,449	3,146	1,299–7,621	0,011
Skersmuo	0,228	4,234	1,257	1,011–1,562	0,040
Amžius	-0,876	29,349	0,417	0,303–0,572	0,000
IHP aukščiausios temperatūros (termografija)	1,759	22,800	5,804	2,820–11,947	0,000
Konstanta	-63,645	23,152	0,000		0,000

IH PVT (matuojant IS termografu) šansų santykis 6,05 (Wald 25,207, $\chi^2=85,679$, $p<0,001$). Gylio šansų santykiai šiame modelyje praktiškai nesiskiria nuo ankstesnio modelio – 3,22 (Wald 6,596, $\chi^2=85,679$, $p=0,01$). Amžiaus (ŠS 2,29, Wald 26,549, $\chi^2=85,679$, $p<0,001$) ir skersmens (ŠS 1,225, Wald 3,274, $\chi^2=85,679$, $p<0,001$) šansų santykiai taip pat nelabai skyrėsi nuo ankstesnio modelio. Duomenys pateikiami 6.4.6 lentelėje.

6.4.6 lentelė. Logistinės regresijos modelis ir šansų santykis, kai $\chi^2=85,679$, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,427$

Parametrai	Koeficientas	Wald kriterijus	ŠS	95 proc. PI	P
Gylis	1,171	6,596	3,224	1,320–7,877	0,010
Skersmuo	0,203	3,274	1,225	0,983–1,526	0,070
Amžius	-0,827	26,549	0,437	0,319–0,599	0,000
IH PVT (termografija)	1,801	25,207	6,054	2,997–12,227	0,000
Konstanta	-64,252	25,651	0,000		0,000

IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumo (matuojant IS termografija) šansų santykis – 54,4 (Wald 3,997, $\chi^2=145,784$, $p<0,001$). Tai didžiausias šansų santykis tarp visų atliktų modelių. Šiame modelyje IH gylis ir skersmuo statistiškai nereikšmingi, jie palikti, nes ankstesniuose modeliuose jie buvo statistiškai reikšmingi. Pacientų amžiaus atveju vėl didėjant amžiui 0 grupės tikimybė didėja, šansų santykis 3,13 (Wald 28,517, $\chi^2=145,784$, $p<0,001$). Duomenys pateikiami 6.4.7 lentelėje.

6.4.7 lentelė. Logistinės regresijos modelis ir šansų santykis, kai $\chi^2=145,784$, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,644$

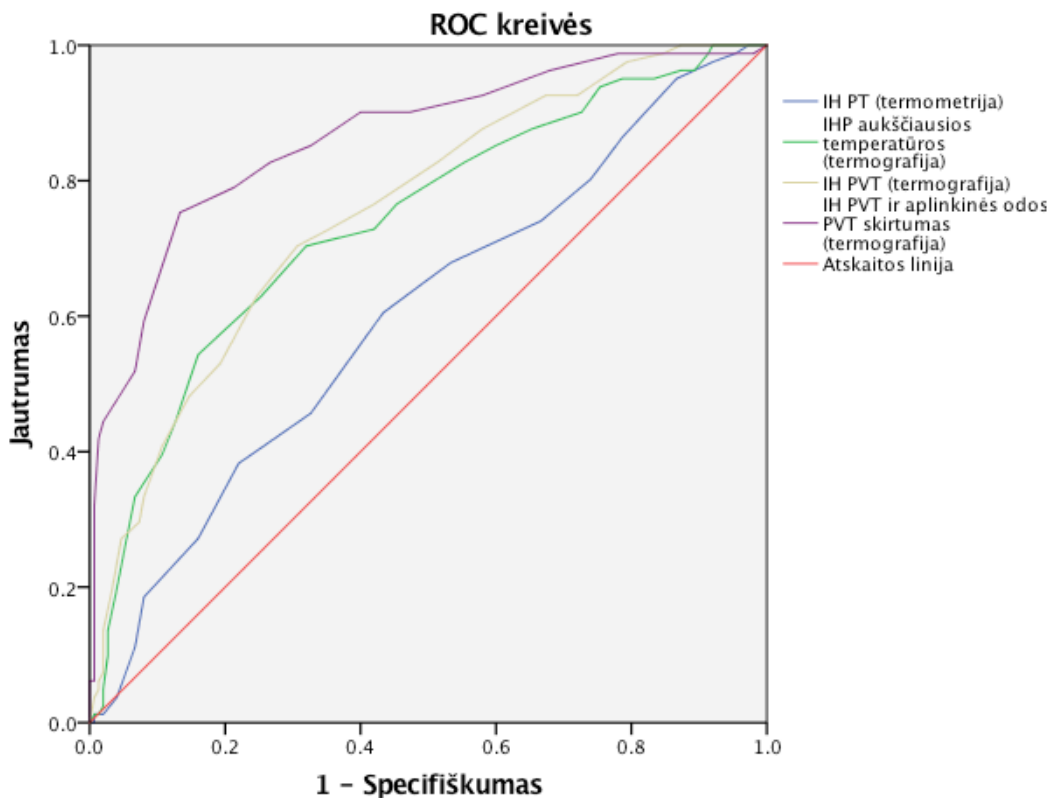
Parametrai	Koeficientas	Wald kriterijus	ŠS	95 proc. PI	P
Gylis	0,103	0,031	1,108	0,356–3,448	0,859
Skersmuo	0,124	0,655	1,132	0,839–1,527	0,418
Amžius	-1,140	28,517	0,320	0,211–0,486	0,000
IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumas (termografija)	3,997	48,725	54,417	17,716–167,149	0,000
Konstanta	-2,954	18,211	0,052		0,000

Kitu etapu apskaičiavome kiekvieno rizikos veiksnio slenkstines reikšmes, AUC (plotas po ROC kreive) ir Youden indeksą. Proliferacijai atsirasti didėja rizika, kai IH PT (matuojant IS termometru) didesnė nei 36,7 (Youden=0,17, AUC 0,6, $p=0,009$), IHP aukščiausios temperatūros (matuojant IS termografu) didesnės nei 36,4 (Youden=0,38, AUC 0,74, $p<0,001$), IH PVT (matuojant IS termografu) didesnė nei 35,8 (Youden=0,39, AUC 0,76, $p<0,001$) ir IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumas didesnis nei 1,3 (Youden=0,61, AUC 0,86, $p<0,001$). Duomenys pateikiami 6.4.8 lentelėje ir 6.4.9 pav.

6.4.8 lentelė. ROC testu prognozuojamos temperatūrų slenksstinės reikšmės

ROC kreivės analizė	IH PT (IS termometrija)	IHP aukščiausios temperatūros (termografija)	IH PVT (termografija)	IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumas (termografija)
Plotas po ROC kreive	0,60	0,74	0,76	0,86
Jautrumas	60,5	70,4	70,4	75,3
Specifiškumas	56,7	68,0	69,3	86,7
Slenksstinė reikšmė	>36,7	>36,4	>35,8	>1,3
P	0,009	<0,001	<0,001	<0,001

6.4.9 pav. Proliferacijai įtaką darančių veiksių ROC kreivės



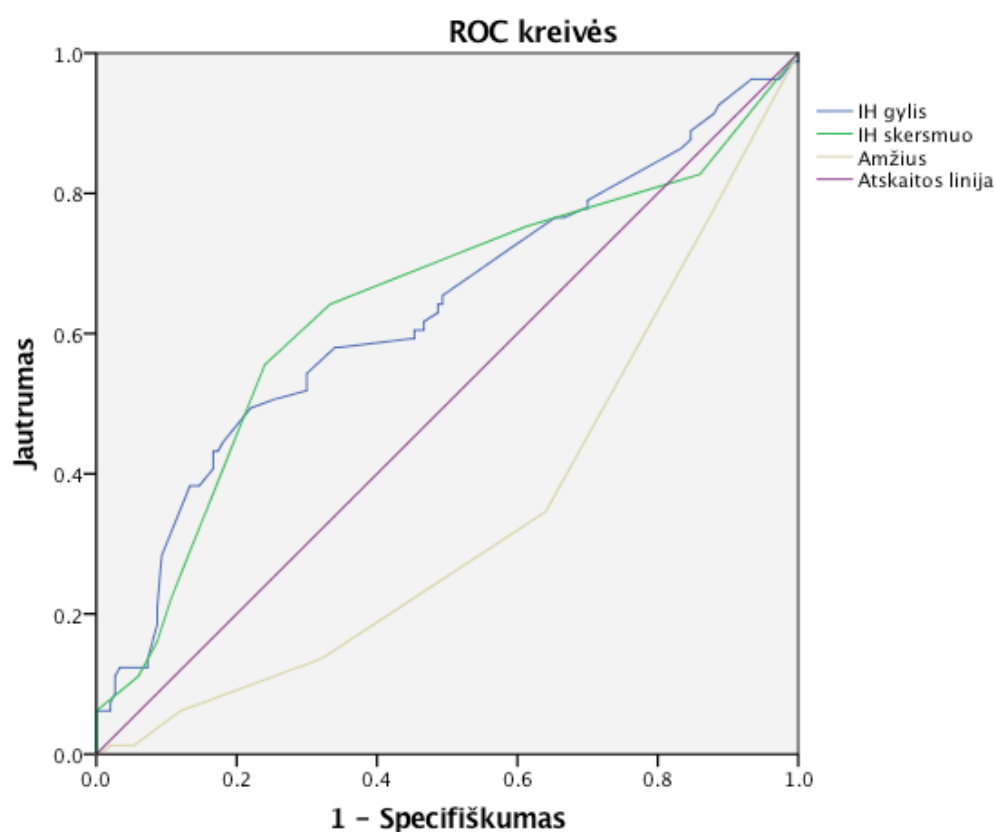
Logistines regresijos duomenys – paciento amžius, IH gylis ir skersmuo – taip pat turi įtakos proliferacijai. Šiems kriterijams apskaičiuotos slenksstinės reikšmės ir Youden indeksas. Rizika proliferacijai atsirasti didėja, kai IH gylis didesnis nei 0,75 cm (Youden=0,27, AUC 0,63, p=0,001), skersmuo didesnis

nei 2,5 cm (Youden=0,32, AUC 0,64, $p<0,001$) ir paciento amžius mažesnis nei ≤ 2 mėnesiai (Youden=0,29 AUC 0,66, $p<0,001$). Duomenys pateikiami 6.4.10 lentelėje ir 6.4.11 pav.

6.4.10 lentelė. ROC testu prognozuojamos paciento amžiaus, IH gylio ir skersmens slenkstinės reikšmės

ROC kreivės analizė	IH gylis	IH skersmuo	Amžius
Plotas po ROC kreive	0,63	0,64	0,66
Jautrumas	49,4	55,6	65,4
Specifiškumas	78	76	64
Slenkstinė reikšmė	$>0,75$	$>2,5$	≤ 2
P	0,001	$<0,001$	$<0,001$

6.4.11 pav. Proliferacijai įtaką darančių veiksnių ROC kreivės



7. REZULTATŲ APTARIMAS

Šilumos reikšmingumą ligų diagnostikai pirmiausia apibūdino Hipokratas maždaug 480 metų prieš Kristų. Jis pastebėjo, kad oda virš ligos pažeistos vietos yra šiltesnė ir kad ant pilvo uždėjus dumblo kai kurie dumblo plotai išdžiūdavo greičiau (pasikeisdavo paviršiaus spalva), pagal tai spėdavo, koks vidaus organas yra pažeistas. Vėlesnius kelis tūkstantmečius paciento skirtingų kūno sričių odos temperatūros skirtumus klinicistai nustatydavo savo rankomis. 1956 metais Lawson pirmą kartą aprašo infraraudonųjų spindulių termometrą, kuriuo diagnozuoja krūties vėžį. Nors infraraudonųjų spindulių termografija turi daug privalumų, tačiau kol kas nėra pranešimų, kad ši technologija būtų sistemingai naudojama vaikams [25].

Atlikus literatūros analizę, rasta tik keletas straipsnių, kuriuose analizuotos infantilinių hemangiomų paviršiaus temperatūros ir gauti duomenys pritaikyti klinikinėje praktikoje. beveik visuose straipsniuose nagrinėtos tik proliferuojančių ir gydytų IH paviršiaus temperatūros, stebint jų pokyčius po paskirto gydymo.

Šiame tyrime dalyvavo 98 pacientai. Mūsų atliktame tyrime išnagrinėjome ne tik gydytų, bet ir negydytų IH paviršiaus temperatūras. Į tyrimą stengėmės įtraukti kuo jaunesnius pacientus, kad galėtume stebėti visas IH augimo stadijas (proliferacijos, plato ir involiucijos). Remiantis literatūra, anksčiausiai proliferacija gali prasidėti pirmą antrą gyvenimo mėnesį. Mūsų atlikto tyrimo pirmų vizitų metu pacientų amžiaus vidurkis buvo 1,6 mėnesio. Tai leidžia manyti, kad didžioji dalis mūsų pacientų perėjo visas IH augimo stadijas. Siekdami stadijos vertinimo tikslumo, stengėmės maksimaliai objektyvuoti priskyrimą augimo stadijai. Pirmo vizito augimo stadiją nustatydavome tik pacientui apsilankius antrą kartą, kai galėdavome objektyviai palyginti hemangiomos gylio pokyčius (išmatuota echoskopijos būdu), spalvos, konsistencijos pokyčius ir palyginti abiejų vizitų fotografijas (kurios buvo atliekamos vienodu kampu ir tuo pačiu atstumu nuo IH ir fotoaparato).

Į tyrimą įtraukti pacientai turėjo 101 infantilinę hemangiomą. Pagal gylį 53,5 procento IH buvo paviršinės, 46,5 procento – mišrios. Poodinės IH atveju tyrime nebuvo. Daugiausia buvo fokolinių IH – 71 procentas. 21 procentą sudarė neaiškių ribų IH. Segmentinės IH sudarė 8 procentus visų tiriamųjų IH. Dažniausia IH lokalizacija – nugara ir pilvas. Į tyrimą nebuvo įtrauktos IH, kurios buvo rankose ir kojose. Galūnių IH neįtraukėme, nes galūnių odos paviršiaus temperatūra daug mažesnė nei kūno, todėl nebūtume galėję matuoti tik IH paviršiaus temperatūras ir jas lyginti su kūno IH paviršiaus temperatūromis.

7.1. Stebėtų IH grupė

Šią grupę sudarė pacientai, kurių IH proliferacija nebuvo labai aktyvi, hemangiomos augo mažai ir skirti gydymo neprireikė. Taip pat šioje grupėje buvo dalis pacientų, kurių IH atvykus pirmo vizito jau buvo plato stadijos. Proliferuojančių IH pogrupio pacientų amžiaus vidurkis buvo 2,33 mėnesio, plato – 2,73 ir involiuojančių IH – 3,81. Kadangi stebėtų infantilinių hemangiomų grupėje nebuvo labai ilgo ir agresyvaus augimo, tai plato ir involiucijos stadijų amžiaus vidurkis nedidelis. Šioje grupėje keturių mėnesių amžiaus pacientams užregistruoti tik du atvejai, kai nustatyta proliferacija, vyresniame amžiuje proliferacijos nebuvo. Stebėtų pacientų IH gylio vidurkis – 0,61 cm, tai yra beveik per pusę mažesnis nei gydytų pacientų grupėje.

VAS pokyčiai stebėtų IH grupėje atitiko literatūros duomenis, kad IH iki 3-io mėnesio pasiekia 80 procentų savo dydžio. VAS-S ir VAS-D maždaug nuo ketvirto vizito (tai atitiktų ketvirtą penktą paciento gyvenimo mėnesį) pradeda aiškiai gerėti, tuo metu IH hemangioma pereina į plato stadiją ir netrukus pradeda nykti. Šešto vizito metu VAS-D vidurkis yra -5 (IH dar išlieka didesnė, nei buvo pirmo vizito metu), o VAS-S pasiekė 17,5 (paviršius yra šviesesnis ir raudonio yra mažiau nei pirmo vizito metu).

Analizuojant IH paviršiaus temperatūras, išmatuotas infraraudonųjų spindulių termometru, nustatyta, kad proliferuojančių IH pogrupyje jų vidurkis buvo 36,81 °C (95 % ± PI, 36,73–36,89). Plato stadijos hemangiomų nustatytas temperatūrų vidurkis buvo 36,71 °C (95 % ± PI, 36,63–36,78), o involiucijos stadijos – 36,63 °C (95 % ± PI, 36,49–36,76). Tarp pograpių temperatūrų vidurkiai statistiškai reikšmingai skyrėsi $p=0,03$. Tačiau temperatūros skyrėsi labai mažai, klinikinėje praktikoje tai būtų labai sudėtinga pritaikyti. Proliferacijos ir involiucijos stadijų temperatūrų vidurkių skirtumas tik 0,18 °C. Esant tokiam mažam skirtumui, atskirti proliferuojančią IH nuo involiuojančios, žinant tik paviršiaus temperatūrą, yra neįmanoma.

Matuojant paviršiaus aukščiausias temperatūras infraraudonųjų spindulių termografu, šių temperatūrų vidurkiai skiriasi labiau. Proliferacijos stadijos hemangiomų temperatūrų vidurkis buvo 36,62 °C (95 % ± PI, 36,51–36,75), plato stadijos – 36,16 °C (95 % ± PI, 36,05–36,28) ir involiucijos stadijos – 36,03 °C (95 % ± PI, 35,83–36,23). Tarp pograpių temperatūrų vidurkiai statistiškai patikimai skyrėsi, $p<0,001$. Temperatūrų vidurkių skirtumai tarp pograpių didesni nei matuojant IS termometru. Matuojant termografu IH aukščiausios PT tarp proliferacijos ir involiucijos stadijų skyrėsi 0,59 °C. Šiuo būdu matuojant nereikalinga papildoma programinė įranga matavimo reikšmėms sužinoti, tai leidžia labai greitai įvertinti paviršiaus temperatūrą ir pagal gautus duomenis nuspręsti, ar reikia tolesnio ištyrimo duomenų jau naudojant „FLIR Tools“ programą.

Paskesnė duomenų analizė atlikta su „FLIR Tools“ programa. Buvo išmatuota IH paviršiaus vidutinė temperatūra ir apskaičiuoti jų vidurkiai. Proliferacijos stadijos hemangiomų temperatūrų vidurkis buvo 36,12 °C (95 % ± PI, 36,00–36,24), plato stadijos – 35,57 °C (95 % ± PI, 35,45–35,69) ir involiucijos stadijos – 35,49 °C (95 % ± PI, 35,31–35,67). Tarp pograpių temperatūrų vidurkiai skyrėsi statistiškai patikimai, $p<0,001$. Skirtumas tarp proliferuojančių ir involiuojančių IH temperatūrų vidurkių panašus kaip ir aukščiausių temperatūrų vidurkių – 0,63 °C. Šie matavimo metodai panašūs,

tik matuojant aukščiausias IH temperatūras nereikia papildomos programinės įrangos ir matavimo duomenys gaunami greičiau.

Labiausiai pogrupių duomenys skyrėsi, kai buvo skaičiuojamas IH paviršiaus temperatūros vidurkio ir aplinkinės odos paviršiaus temperatūros vidurkio skirtumas. Proliferacijos stadijos hemangiomų šis temperatūrų skirtumas buvo 1,65 (95 % ± PI, 1,52–1,79), plato stadijos – 0,87 (95 % ± PI, 0,79–0,95) ir involiucijos stadijos – 0,87 (95 % ± PI, 0,75–0,99). Tarp pogrupių temperatūrų vidurkiai skyrėsi statistiškai patikimai, $p < 0,001$. Proliferacijos ir involiucijos stadijų IH temperatūrų vidurkių skirtumas buvo 0,78, t. y. duomenys skyrėsi vos ne dvigubai. Įvertinę mūsų gautus stebėtų IH grupės duomenis, galime teigti, kad ši metodika leido tiksliausiai išskirti proliferuojančias IH.

7.2. Gydytų IH grupė

Iš stebėtų IH grupės 32 pacientai tyrimo metu buvo skirtas gydymas. Šie pacientai priskirti gydytų IH grupei. Atmetus du pacientus, kuriems blogai atlikta termografija, galutinai vertinta 30 pacientų. Jie atliko 135 vizitus. Amžiaus vidurkis šioje grupėje daugi didesnis – 4,6 mėnesio (proliferacijos pogrupio – 3,78, plato – 4,98 ir involiucijos – 4,91). IH gylis buvo daug didesnis nei stebėtų pacientų grupėje – vidutiniškai 1,05 cm (proliferacijos pogrupyje – 1,21 cm, plato – 1,0 cm ir involiucijos – 0,95 cm).

Gydymo progresą parodė VAS-S ir VAS-D vidurkių pokyčiai kiekvieno vizito metu. Šie abu matavimai yra subjektyvūs, labai priklausomi nuo tyrėjo patirties, tačiau literatūroje jis išlieka vienas iš pagrindinių IH pokyčių rodiklių.

Skyrus gydymą VAS-S kreivė vis kilo į viršų, VAS-S vidurkis 6 vizito metu buvo 35, o 7 vizito metu – jau 54,2. VAS-D duomenų vidurkiai pirmų vizitų metu taip greitai nekito, netgi 1 ir 2 vizitų metu ir IH dydis padidėjo, tačiau nuo 3 vizito kreivė kyla į viršų. Šešto vizito metu IH dydžio vidurkis dar -6,5, o 7 vizito metu – 18,3. Lyginant su stebėtų ir negydytų IH VAS-S ir VAS-D,

gydytų IH pirmais vizitais buvo ir didesnės ir intensyvesnės spalvos, pradėjus gydymą gydytų IH grupėje gerėjimas buvo akivaizdžiai greitesnis.

Išmatavus IH paviršiaus temperatūras IS termometru, nustatyta, kad proliferacijos pogrupio IH paviršiaus temperatūros vidurkis $37,13\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $37,00\text{--}37,24$). Plato grupėje temperatūra kiek mažesnė – $37,06\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $36,95\text{--}37,16$). Involiuojančių IH pogrupyje, termometrijos duomenimis, IH paviršiaus temperatūros vidurkis $36,92\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $36,76\text{--}37,11$). Tarp grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, $p=0,066$. Šiuo metodu nepavyko išskirti augimo stadijų.

IS termografu išmatavus aukščiausias IH paviršiaus temperatūras, nustatyta, kad proliferacijos pogrupyje temperatūrų vidurkiai buvo $37,05\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $36,93\text{--}37,16$). Plato pogrupyje vidurkiai buvo mažesni – $36,79\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $36,62\text{--}36,96$). Involiuojančių IH paviršiaus temperatūrų vidurkiai – $36,52\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $36,25\text{--}36,79$). Temperatūrų vidurkiai tarp pogrupių statistiškai reikšmingai skyrėsi, $p=0,006$. Šiuo metodu pavyko išskirti pogrupius. Temperatūrų vidurkio skirtumas tarp proliferuojančių ir involiuojančių IH pogrupio yra $0,53\text{ }^{\circ}\text{C}$, jis šiek tiek mažesnis nei stabilų IH pogrupyje.

IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkiai pogrupiuose pasiskirstė taip: proliferacijos pogrupyje temperatūros vidurkis – $36,52\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $36,37\text{--}36,67$), plato – $36,26\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $36,08\text{--}36,45$) ir involiucijos – $35,93\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($95\% \pm \text{PI}$, $35,62\text{--}36,23$). Tarp pogrupių duomenys statistiškai patikimai skyrėsi, $p=0,007$. Kaip ir ankstesniu metodu, galime išskirti pogrupius. Temperatūrų vidurkio skirtumas tarp proliferuojančių ir involiuojančių IH pogrupio yra $0,59\text{ }^{\circ}\text{C}$, jis panašus kaip ir stabilų IH pogrupyje.

Išmatavus IH paviršiaus vidutinės temperatūros ir aplinkinės odos vidutinės temperatūros skirtumą, gauta, kad proliferacijos pogrupyje šis skirtumas buvo $1,85$ ($95\% \pm \text{PI}$, $1,66\text{--}2,04$), plato – $1,46$ ($95\% \pm \text{PI}$, $1,28\text{--}1,65$) ir involiucijos – $1,39$ ($95\% \pm \text{PI}$, $1,15\text{--}1,64$). Pogrupių duomenys statistiškai patikimai skyrėsi, $p=0,006$. Tokio didelio skirtumo tarp proliferacijos ir involiucijos vidurkių, kaip nustatėme IH grupėje, neradome – čia šitas skirtumas buvo $0,46$.

Gydytų IH grupėje temperatūrų skirtumai tarp pogrupių buvo mažesni, o matuojant termometru – net nenustatyti. Tiksliausias išlieka IH vidutinių temperatūrų ir aplinkinės odos vidutinių temperatūrų skirtumas. Šiuo metodu galima tiksliausiai nustatyti, ar jau prasideda plato stadija, kas reikštų, kad paskirtas gydymas yra veiksmingas.

Kaip parodė mūsų tyrimas, geriausias gydymo efektyvumo stebėjimo būdas – kiekvieno vizito metu atliktų temperatūros matavimų lyginimas tarpusavyje. IH mažėjant, šviesėjant kiekvieno vizito metu temperatūra vis mažėja. Tai akivaizdžiai rodo grafikai. Ir visų matavimo metodų grupėse IH temperatūrų vidurkiai tarp vizitų statistiškai patikimai skiriasi. Norėdami įsitikinti, kad tai tikrai susiję IH gydymo pokyčiais, apskaičiavome kiekybinių kintamųjų tiesinio ryšio stiprumą tarp VAS-S, VAS-D ir temperatūrų. Visiems kintamiesiems nustatytas statistiškai patikimas vidutinis neigiamas ryšys. Koreliacijos koeficientai buvo nuo -0,44 iki -0,60. Tai rodo, kad mažėjant IH paviršiaus temperatūroms IH atsiranda nykimo požymių.

Atsižvelgiant į mūsų tyrimo duomenis, gydymo efektyvumą galima vertinti ir per kiekvieną vizitą matuojant temperatūrą (tinka visi mūsų naudoti metodai), ir matuojant paviršiaus temperatūras, išskyrus IS termometriją, nes šiuo metodu nebuvo galima išskirti gydytų IH pogrupių.

7.3. Stebėtų IH grupės proliferacijos rizikos veiksniai ir jų diagnostinė reikšmė

Šio tyrimo etapo pradžioje išskyrėme pagrindinius veiksnius, kurie gali turėti įtakos proliferacijos atsiradimui. Šiems veiksniams priskyrėme IH skersmenį ir gylį, paciento amžių ir mūsų išmatuotas temperatūras. Visų jų vidurkiai stebėtų pacientų grupėje statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp pogrupių.

Atlikome ROC testą ir nustatėme visiems faktoriams slenkstines reikšmes. Proliferacijai atsirasti didžiausią įtaką daro IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumas $>1,3$ (Youden=0,61, AUC 0,86, $p<0,001$), IH PVT (matuojant IS

termografu) $>35,8$ (Youden=0,39, AUC 0,76, $p<0,001$), IHP aukščiausios temperatūros (matuojant IS termografu) $>36,4$ (Youden=0,38, AUC 0,74, $p<0,001$), IH gylis $>0,75$ cm (Youden=0,27, AUC 0,63, $p=0,001$), IH skersmuo $>2,5$ cm (Youden=0,32, AUC 0,64, $p<0,001$), paciento amžius ≤ 2 mėnesiai (Youden=0,29 AUC 0,66, $p<0,001$). Mažiausią įtaką turėjo IH PT (matuojant IS termometru) $>36,7$ (Youden=0,17, AUC 0,6, $p=0,009$).

Tyrimo metu sudaryti logistinės regresijos modeliai atskirai termometrijos ir termografijos duomenims. Nustatyta IH temperatūrų įtaka proliferacijai atsirasti: IH PT (matuojant IS termometru) ŠS 2,9 (95 proc. PI 1,250–6,749, $p=0,013$, Nagelkerke $R^2=0,313$), IHP aukščiausios temperatūros (matuojant IS termografu) ŠS 5,8 (95 proc. PI 2,820–11,947, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,414$), IH PVT (matuojant IS termografu) ŠS 6,05 (95 proc. PI 2,997–12,227, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,427$), IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumo (matuojant IS termografija) ŠS 54,4 (95 proc. PI 17,716–167,149, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,644$), IH skersmens ŠS 1,3 (95 proc. PI 1,072–1,606, $p=0,008$, Nagelkerke $R^2=0,284$), paciento amžiaus ŠS 0,65 (95 proc. PI 0,365–0,653, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,284$), IH gylio ŠS 1,9 (95 proc. PI 3,080–15,568, $p<0,001$, Nagelkerke $R^2=0,284$).

Patikrinus faktorių tarpusavio koreliaciją, tik tarp IS termografijos duomenų ir IH gylio nustatytas vidutinis ryšys, Pearsono koreliacijos koeficientas – nuo 0,4 iki 0,53, $p<0,001$. Tarp likusių faktorių koreliacija silpna. Siekiant įvertinti galimą IH gylio, skersmens ar paciento amžiaus įtaką termometrijos ir termografijos duomenimis, buvo sudaryti tiesinės regresijos modeliai. Tačiau tinkami buvo tik du modeliai, kuriuose išanalizuota amžiaus, skersmens ir gylio įtaka IH PT aukščiausioms vertėms ($R^2=0,208$) bei IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumų vertėms ($R^2=0,305$). Abiejuose modeliuose temperatūrų didėjimui statistiškai patikimai didžiausią įtaką turėjo gylis, IH PT aukščiausioms vertėms sudarytame modelyje IH gylio $b=0,595$, $p<0,001$, IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumo modelyje $b=0,7$, $p<0,001$. Likusių modelių negalima vertinti, nes $r^2<0,2$.

Apibendrinant galima pasakyti, kad tiksliausiai proliferaciją galima numatyti matuojant IH paviršiaus temperatūrą infraraudonųjų spindulių termografu. Patys tiksliausias metodai – apskaičiuoti IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumą, IH PVT ir IH PT aukščiausias reikšmes.

IŠVADOS

1. Didžiausia IH paviršiaus temperatūra (matuojant termometru) nustatyta proliferuojančių IH pogrupyje. Temperatūros tarp pogrupių skyrėsi statistiškai patikimai, tačiau tarp grupių temperatūrų vidurkių skirtumai labai nedideli, todėl, remiantis tyrimo rezultatais, klinikinėje praktikoje būtų tikslingiau remtis IS termografijos duomenimis.
2. Matuojant IH paviršiaus temperatūrą IS termografu, temperatūrų vidurkiai tarp pogrupių skyrėsi statistiškai patikimai.
3. Aukštesnė IH paviršiaus temperatūra, matuojama IS termografu, didina IH proliferacijos tikimybę. Visų matavimų duomenys skyrėsi tarp pogrupių statistiškai patikimai. Tiksliausi duomenys gauti matuojant IH PVT vidurkių ir aplinkinės odos PVT vidurkių skirtumą.
4. Gydomų IH perėjimą iš proliferuojančių į plato pogrupius galima stebėti IS termografu, nes termometrijos duomenys buvo statistiškai nepatikimi. Stebint temperatūros pokyčius per kiekvieną vizitą, matomas statistiškai patikimas IH temperatūros mažėjimas, kas rodo teigiamą gydymo dinamiką. Duomenys statistiškai patikimi matuojant IS termometru ir IS termografu.

TYRIMO TRŪKUMAI

1. Pasirinktas per trumpas stebėjimo laikotarpis. Tyrėjai mano, kad reikėjo pasirinkti stebėti pacientus mažiausiai iki 1,5 metų, kad būtų galima gauti tikslesnius IH involiucijos duomenis.
2. Gydymą lazeriu ir sisteminę terapiją reikėtų tirti atskirai. Skiriant sisteminę terapiją, IH involiucija prasideda daug greičiau negu gydant lazeriu.

METODINĖS REKOMENDACIJOS

1. Atvykus IH turinčiam pacientui, reikėtų atlikti IS termografiją, pamatuoti IH PT aukščiausią temperatūrą. Jei temperatūra $>36,4$ °C, apskaičiuoti IH PVT ir aplinkinės odos PVT skirtumą. Jei šis skirtumas $>1,3$ ir IH yra veide, lytinių organų srityje, tarpvietėje, pasitarus su tėvais rekomenduojama pradėti gydymą. Jei tėvai nusprendžia stebėti, rekomenduojama kontrolė po dviejų savaičių.
2. Esant IH PT aukščiausiai temperatūrai nuo 36 °C iki 36,4 °C, rekomenduojama stebėti kas keturias savaites. Jei temperatūra mažesnė nei 36 °C, reikia atvykti kontrolės kas šešis mėnesius.
3. Skyrus gydymą, termografiją atlikti per kiekvieną vizitą. Jei temperatūra nemažėja ir nekinta IH spalva, konsistencija ir dydis, rekomenduojama koreguoti gydymą.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. Strumila A, Kazlauskas V, Posiunas G, Verkauskas G, Beisa V. Infantile hemangioma: Predicting proliferation by infrared thermography. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(2):85-9.
2. Strumila A, Vaitkevičiute D. Treatment of Infantile Hemangiomas with Pulsed Dye Laser. *Advances in Laserology*. 2015:69-71.
3. Strumila A, Dagilyte R.V., Beisa V. Recommendations and guideline of infantile hemangioma referral to tertiary centers. *ACTA MEDICA LITUANICA*. 2018.
4. Strumila A, Vaitkevičiūtė D. Įgimtos hemangiomos: stebėti ar gydyti?. *Pediatrija*. 2015; Nr3/4; p. 108-110.

DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI

1. "The role of infrared thermography in evaluation of infantile hemangiomas" A.Strumila, P.Gurskas, K.Trainavičius, J.Povilavičius, G.Verkauskas, V.Kazlauskas, R.Mačiulytė, V.Beiša. BAOPS 2016. Estonia Tartu. May 5-8, 2016.
2. "Infantile hemangioma: Prediction Proliferation by Infrared Thermography" A.Strumila, V.Kazlauskas, G.Posiunas, G.Verkauskas, V.Beiša. EUPSA. Ireland. Dublin. June 18-21. 2014
3. "Infantile hemangioma: prediction of proliferation by infrared thermography" A. Strumila, V. Kazlauskas, G. Pošiunas, G. Verkauskas, V.Beiša. BAOPS 2014. Vilnius. 2014-09-26
4. 28th International Congress and IALMS Courses "Laser Florence", "Treatment of infantile hemangiomas with pulsed dye laser" A.Strumila, D.Vaitkeviciute. Florence. Italy. Nov 5-7. 2015.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lee, K.C. and L. Bercovitch, *Update on infantile hemangiomas*. Semin Perinatol, 2013. 37(1): p. 49-58.
2. Holland, K.E. and B.A. Drolet, *Infantile hemangioma*. Pediatr Clin North Am, 2010. 57(5): p. 1069-83.
3. Greenberger, S. and J. Bischoff, *Pathogenesis of infantile haemangioma*. Br J Dermatol, 2013. 169(1): p. 12-9.
4. Leaute-Labreze, C., S. Prey, and K. Ezzedine, *Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. 25(11): p. 1245-53.
5. Janmohamed, S.R., et al., *Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: the Haemangioma Activity Score (HAS)*. Clin Exp Dermatol, 2011. 36(7): p. 715-23.
6. D'Arcangelo, D., et al., *Identification of serum regression signs in infantile hemangioma*. PLoS One, 2014. 9(3): p. e88545.
7. Hoornweg, M.J., et al., *The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2012. 26(2): p. 156-62.
8. Kilcline, C. and I.J. Frieden, *Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature*. Pediatr Dermatol, 2008. 25(2): p. 168-73.
9. Darrow, D.H., et al., *Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma*. Pediatrics, 2015. 136(4): p. e1060-104.
10. Haggstrom, A.N., et al., *Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment*. Pediatrics, 2006. 118(3): p. 882-7.
11. Hoger, P.H., *[Hemangioma. New aspects of pathogenesis, differential diagnosis and therapy]*. Hautarzt, 2012. 63(2): p. 112-20.

12. Grantzow, R., et al., *Hemangiomas in infancy and childhood. S 2k Guideline of the German Society of Dermatology with the working group Pediatric Dermatology together with the German Society for Pediatric Surgery and the German Society for Pediatric Medicine.* J Dtsch Dermatol Ges, 2008. 6(4): p. 324-9.
13. Leaute-Labreze, C., et al., *Propranolol for severe hemangiomas of infancy.* N Engl J Med, 2008. 358(24): p. 2649-51.
14. Buckmiller, L.M., G.T. Richter, and J.Y. Suen, *Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck.* Oral Dis, 2010. 16(5): p. 405-18.
15. Cohen-Barak, E., D. Rozenman, and A. Shani Adir, *Infantile haemangiomas and quality of life.* Arch Dis Child, 2013. 98(9): p. 676-9.
16. Sundine, M.J. and G.A. Wirth, *Hemangiomas: an overview.* Clin Pediatr (Phila), 2007. 46(3): p. 206-21.
17. Mohammed, J.A., et al., *Infrared thermography to assess proliferation and involution of infantile hemangiomas: a prospective cohort study.* JAMA Dermatol, 2014. 150(9): p. 964-9.
18. Leaute-Labreze, C., S. Prey, and K. Ezzedine, *Infantile haemangioma: part II. Risks, complications and treatment.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. 25(11): p. 1254-60.
19. Luu, M. and I.J. Frieden, *Haemangioma: clinical course, complications and management.* Br J Dermatol, 2013. 169(1): p. 20-30.
20. Lee, J., Jr., et al., *COSMC is overexpressed in proliferating infantile hemangioma and enhances endothelial cell growth via VEGFR2.* PLoS One, 2013. 8(2): p. e56211.
21. Ou, J.M., et al., *Knockdown of VEGFR2 inhibits proliferation and induces apoptosis in hemangioma-derived endothelial cells.* Eur J Histochem, 2014. 58(1): p. 2263.

22. Wang, F.Q., et al., *M2-polarised macrophages in infantile haemangiomas: correlation with promoted angiogenesis*. J Clin Pathol, 2013. 66(12): p. 1058-64.
23. Jiang, C., et al., *Angiogenin: a potential serum marker of infantile hemangioma revealed by cDNA microarray analysis*. Plast Reconstr Surg, 2014. 134(2): p. 231e-239e.
24. Miki, Y., *Thermographic evaluations of haemangiomas*. Australas J Dermatol, 1975. 16(3): p. 114-7.
25. Saxena, A.K. and G.H. Willital, *Infrared thermography: experience from a decade of pediatric imaging*. Eur J Pediatr, 2008. 167(7): p. 757-64.
26. Chen, T.S., L.F. Eichenfield, and S.F. Friedlander, *Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy*. Pediatrics, 2013. 131(1): p. 99-108.
27. Goelz, R. and C.F. Poets, *Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. 100(1): p. F85-91.
28. Puttgen, K.B., *Diagnosis and management of infantile hemangiomas*. Pediatr Clin North Am, 2014. 61(2): p. 383-402.
29. Hemangioma Investigator, G., et al., *Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics*. J Pediatr, 2007. 150(3): p. 291-4.
30. Hidano, A., R. Purwoko, and K. Jitsukawa, *Statistical survey of skin changes in Japanese neonates*. Pediatr Dermatol, 1986. 3(2): p. 140-4.
31. Jinnin, M., et al., *Recent progress in studies of infantile hemangioma*. J Dermatol, 2010. 37(4): p. 283-98.
32. Pratt, A.G., *Birthmarks in infants*. AMA Arch Derm Syphilol, 1953. 67(3): p. 302-5.
33. Liggett, S.B., et al., *A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure*. Nat Med, 2008. 14(5): p. 510-7.

34. Amir, J., et al., *Strawberry hemangioma in preterm infants*. *Pediatr Dermatol*, 1986. 3(4): p. 331-2.
35. Achauer, B.M., C.J. Chang, and V.M. Vander Kam, *Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients*. *Plast Reconstr Surg*, 1997. 99(5): p. 1301-8.
36. Drolet, B.A., et al., *Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants*. *J Pediatr*, 2008. 153(5): p. 712-5, 715 e1.
37. Bauland, C.G., et al., *Similar risk for hemangiomas after amniocentesis and transabdominal chorionic villus sampling*. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012. 38(2): p. 371-5.
38. Ji, Y., et al., *Signaling pathways in the development of infantile hemangioma*. *J Hematol Oncol*, 2014. 7: p. 13.
39. Wu, J.K., et al., *A switch in Notch gene expression parallels stem cell to endothelial transition in infantile hemangioma*. *Angiogenesis*, 2010. 13(1): p. 15-23.
40. Yu, Y., et al., *Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution*. *Stem Cells*, 2006. 24(6): p. 1605-12.
41. Khan, Z.A., et al., *Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice*. *J Clin Invest*, 2008. 118(7): p. 2592-9.
42. Itinteang, T., et al., *Biology of infantile hemangioma*. *Front Surg*, 2014. 1: p. 38.
43. Bauland, C.G., et al., *Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions*. *Plast Reconstr Surg*, 2011. 127(4): p. 1643-8.
44. Léauté-Labrèze, C., J.I. Harper, and P.H. Hoeger, *Infantile haemangioma*. *The Lancet*, 2017. 390(10089): p. 85-94.
45. Chang, L.C., et al., *Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management*. *Pediatrics*, 2008. 122(2): p. 360-7.
46. Chamlin, S.L., et al., *Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas*. *J Pediatr*, 2007. 151(6): p. 684-9, 689 e1.

47. Awwad, R.J. and A.J. Mortelliti, *Postcricoid hemangioma of childhood: report of four cases*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006. 115(3): p. 191-4.
48. Herlihy, E.P., et al., *Visual acuity and astigmatism in periocular infantile hemangiomas treated with oral beta-blocker versus intralesional corticosteroid injection*. *J AAPOS*, 2016. 20(1): p. 30-3.
49. Xu, S., et al., *Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids*. *J Paediatr Child Health*, 2014. 50(4): p. 271-9.
50. Gnarra, M., et al., *History of the infantile hepatic hemangioma: From imaging to generating a differential diagnosis*. *World J Clin Pediatr*, 2016. 5(3): p. 273-80.
51. Sarialioglu, F., et al., *A New Perspective for Infantile Hepatic Hemangioma in the Age of Propranolol: Experience at Baskent University*. *Exp Clin Transplant*, 2017. 15(Suppl 2): p. 74-78.
52. Kulungowski, A.M., et al., *Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification*. *J Pediatr Surg*, 2012. 47(1): p. 165-70.
53. Huang, S.A., et al., *Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas*. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): p. 185-9.
54. Mulliken, J.B., et al., *Mulliken and Young's vascular anomalies : hemangiomas and malformations*. 2nd ed. 2013, Oxford: Oxford University Press. xviii, 1118 p.
55. Semon, H., *Treatment with the Carbon Dioxide Snow Pencil*. *The Lancet*, 1934. 223(5779): p. 1167-1169.
56. MacCollum, D.W., *Treatment of hemangiomas*. *The American Journal of Surgery*, 1935. 29(1): p. 32-41.
57. Ward, G.E. and E.E. Covington, *Hemangiomas of the Skin*. *Journal of the American Medical Association*, 1940. 114(21).
58. Li, F.P., J.R. Cassady, and E. Barnett, *Cancer mortality following irradiation in infancy for hemangioma*. *Radiology*, 1974. 113(1): p. 177-8.

59. Lundell, M., M. Karlsson, and A. Carlsson Tedgren, *New dosimetry for childhood skin hemangioma treatments with (226)Ra needles or tubes*. *Radiother Oncol*, 2015. 116(1): p. 139-42.
60. Lundell, M. and L.E. Holm, *Mortality from leukemia after irradiation in infancy for skin hemangioma*. *Radiat Res*, 1996. 145(5): p. 595-601.
61. Karlsson, P., et al., *Intracranial Tumors after Radium Treatment for Skin Hemangioma during Infancy: A Cohort and Case-Control Study*. *Radiation Research*, 1997. 148(2).
62. Fürst, C.J., C. Silfverswärd, and L.E. Holm, *Mortality in A Cohort of Radiation Treated Childhood Skin Hemangiomas*. *Acta Oncologica*, 1989. 28(6): p. 789-794.
63. Drolet, B.A., N.B. Esterly, and I.J. Frieden, *Hemangiomas in children*. *N Engl J Med*, 1999. 341(3): p. 173-81.
64. Zarem, H.A. and M.T. Edgerton, *Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy*. *Plast Reconstr Surg*, 1967. 39(1): p. 76-83.
65. Bauman, N.M., et al., *Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014. 140(4): p. 323-30.
66. de Graaf, M., et al., *Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants*. *J Am Acad Dermatol*, 2011. 65(2): p. 320-7.
67. Balma-Mena, A., et al., *Propranolol in the management of infantile hemangiomas: clinical response and predictors*. *J Cutan Med Surg*, 2012. 16(3): p. 169-73.
68. Blei, F., et al., *Cardiac screening in infants with infantile hemangiomas before propranolol treatment*. *Pediatr Dermatol*, 2014. 31(4): p. 465-70.
69. Drolet, B.A., et al., *Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference*. *Pediatrics*, 2013. 131(1): p. 128-40.

70. Smithson, S.L., et al., *Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol*. *Australas J Dermatol*, 2017. 58(2): p. 155-159.
71. Frieden, I.J. and B.A. Drolet, *Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis*. *Pediatr Dermatol*, 2009. 26(5): p. 642-4.
72. Margileth, A.M. and M. Museles, *Cutaneous hemangiomas in children. Diagnosis and conservative management*. *JAMA*, 1965. 194(5): p. 523-6.
73. Frieden, I.J., *Which Hemangiomas to Treat—and How?* *Archives of Dermatology*, 1997. 133(12).
74. Leonardi-Bee, J., et al., *Cochrane Review: Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin*. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 2012. 7(2): p. 578-626.
75. Janmohamed, S.R., et al., *Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma: A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS)*. *J Am Acad Dermatol*, 2015. 73(2): p. 258-63.
76. Rotter, A., et al., *Ultrasonography as an objective tool for assessment of infantile hemangioma treatment with propranolol*. *International Journal of Dermatology*, 2017. 56(2): p. 190-194.
77. Lee, D., et al., *Propranolol targets the contractility of infantile haemangioma-derived pericytes*. *Br J Dermatol*, 2014. 171(5): p. 1129-37.
78. England, R.W., et al., *Propranolol promotes accelerated and dysregulated adipogenesis in hemangioma stem cells*. *Ann Plast Surg*, 2014. 73 Suppl 1: p. S119-24.
79. Leaute-Labreze, C., et al., *A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma*. *N Engl J Med*, 2015. 372(8): p. 735-46.

80. Marqueling, A.L., et al., *Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review*. *Pediatr Dermatol*, 2013. 30(2): p. 182-91.
81. Starkey, E. and H. Shahidullah, *Propranolol for infantile haemangiomas: a review*. *Arch Dis Child*, 2011. 96(9): p. 890-3.
82. Kwon, E.K., M. Seefeldt, and B.A. Drolet, *Infantile hemangiomas: an update*. *Am J Clin Dermatol*, 2013. 14(2): p. 111-23.
83. Solman, L., et al., *Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol*. *Arch Dis Child*, 2014. 99(12): p. 1132-6.
84. Shehata, N., et al., *Late rebound of infantile hemangioma after cessation of oral propranolol*. *Pediatr Dermatol*, 2013. 30(5): p. 587-91.
85. McMahon, P., V. Oza, and I.J. Frieden, *Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in "cautiously optimistic"*. *Pediatr Dermatol*, 2012. 29(1): p. 127-30.
86. Chakkittakandiyil, A., et al., *Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study*. *Pediatr Dermatol*, 2012. 29(1): p. 28-31.
87. Moehrle, M., et al., *Topical timolol for small hemangiomas of infancy*. *Pediatr Dermatol*, 2013. 30(2): p. 245-9.
88. Tawfik, A.A. and J. Alsharnoubi, *Topical timolol solution versus laser in treatment of infantile hemangioma: a comparative study*. *Pediatr Dermatol*, 2015. 32(3): p. 369-76.
89. Itinteang, T., et al., *Pharmacologic therapies for infantile hemangioma: is there a rational basis?* *Plast Reconstr Surg*, 2011. 128(2): p. 499-507.
90. George, M.E., et al., *Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas*. *Arch Dermatol*, 2004. 140(8): p. 963-9.
91. Perez-Valle, S., et al., *Vincristine, an efficacious alternative for diffuse neonatal haemangiomatosis*. *Acta Paediatr*, 2010. 99(2): p. 311-5.

92. Sidbury, R., et al., *Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo*. J Invest Dermatol, 2003. 121(5): p. 1205-9.
93. Ho, N.T., P. Lansang, and E. Pope, *Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study*. J Am Acad Dermatol, 2007. 56(1): p. 63-8.
94. McCuaig, C.C., et al., *A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma*. Pediatr Dermatol, 2009. 26(2): p. 203-12.
95. Batta, K., et al., *Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis*. Lancet, 2002. 360(9332): p. 521-7.
96. Kolde, G., *Early pulsed-dye laser treatment of childhood haemangiomas*. The Lancet, 2003. 361(9354): p. 348-349.
97. Maier, H., P. Donath, and R. Neumann, *Early pulsed-dye laser treatment of childhood haemangiomas*. The Lancet, 2003. 361(9354).
98. Rizzo, C., et al., *Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis*. Dermatol Surg, 2009. 35(12): p. 1947-54.
99. Poetke, M., et al., *Laserbehandlung bei Hämangiomen*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2004. 152(1): p. 7-15.
100. Witman, P.M., et al., *Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas*. Lasers Surg Med, 2006. 38(2): p. 116-23.
101. Chinnadurai, S., N.A. Sathe, and T. Surawicz, *Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review*. Lasers Surg Med, 2016. 48(3): p. 221-33.
102. Kaune, K.M., et al., *Combination therapy of infantile hemangiomas with pulsed dye laser and Nd:YAG laser is effective and safe*. J Dtsch Dermatol Ges, 2014. 12(6): p. 473-8.
103. Zhong, S.X., et al., *Infantile Hemangioma: Clinical Characteristics and Efficacy of Treatment with the Long-Pulsed 1,064-nm Neodymium-*

- Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser in 794 Chinese Patients*. *Pediatr Dermatol*, 2015. 32(4): p. 495-500.
104. Wolff, K.D., F. Holzle, and H. Eufinger, [*Indications for primary surgical therapy of vascular abnormalities in infancy*]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 2002. 6(5): p. 303-8.
105. Garcia-Romero, M.T., A. Chakkittakandiyil, and E. Pope, *The role of infrared thermography in evaluation of proliferative infantile hemangiomas. Results of a pilot study*. *Int J Dermatol*, 2014. 53(3): p. e216-7.
106. Bekešiene, S., *Duomenų analizės SPSS pagrindai*. 2015, Vilnius: LKA. 221.

PRIEDAI

1. priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą.



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7091, faks. (8 5) 272 8646, el. p. info@cr.vu.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,
el. p. mf@mf.vu.lt
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbeek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2015-09-07 Nr.158200-15-798-314

Tyrimo pavadinimas:

**Vaikų hemangiomų prognozės ir gydymo veiksmingumo vertinimas
infraraudonųjų spindulių termografija**

Protokolo Nr.: INFR001
Versija: 2
Data: 2015-08-26
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma
tėvams/globėjams:
Versija: 3
Data: 2015-08-26

Pagrindiniai tyrėjai: **Virgilijus Beiša**

Istaigos pavadinimas: Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės
Adresas: „Santariškių klinikos“ filialas
Santariškių g. 7, LT-08661 Vilnius

Leidimas galioja iki: **2017-12-31**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto posėdžio
(protokolas Nr. 158200-2015/09, vykusio 2015 m. rugsėjo 07 d., sprendimu).

Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Ciumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzytė	slauga	taip
5	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
6	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
7	Eglė Zubienė	psichologija	taip
8	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

2. priedas. Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma.

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma

TĖVAMS ARBA GLOBĖJAMS

Versija 03, data 2015-08-26

Tyrimas: Vaikų hemangiomų prognozės ir gydymo veiksmingumo vertinimas infraraudonųjų spindulių termografija

Protokolas Nr. INFR001, versija 03, data 2015-08-26

Asmens informavimo formos tikslas yra supažindinti Jus su biomedicininio tyrimu, jo eiga, dalyvavimo bei atsisakymo dalyvauti jame sąlygomis. Pasirašydami ją Jūs sutinkate, kad jūsų vaikas/globotinis (toliau – vaikas) dalyvautų moksliniame tyrime. Šioje formoje aptariamos tyrimo atlikimo priežastys, mokslinio tyrimo procedūros, nauda, rizika, galimi nepatogumai ir kita svarbi informacija. Jei nuspręsite dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo formą. Pasirašydami, Jūs sutinkate tyrimo metu vykdyti gydytojo tyrėjo bei tyrimo komandos nurodymus. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą, jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, būtinai ir užduokite visus iškilusius klausimus tyrimo gydytojui ar kitiems tyrimo komandos nariams. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

APIE TYRIMĄ

Įgimta hemangioma yra pats dažniausias nepiktybinis minkštųjų audinių navikas kūdikystėje, pasitaikantis 2-4% visų gimusių. Hemangiomoms būdingas greitas, neprognozuojamas augimas pirmąsias gyvenimo mėnesiais ir lėta regresija virš 12 mėnesių amžiaus. Nors apie 70% hemangiomų gydyti nereikia, užtenka tik jų stebėjimo, likusios reikalauja ankstyvo gydymo, ypač veide, lyties organų odoje ir gleivinėse bei plaštakose. Kuo anksčiau sustoja

hemangiomas augimas, tuo geresnis galutinis rezultatas. Kuo vėliau sustoja hemangiomas augimas ir kuo didesnė išauga hemangioma, tuo ženkliesni lieka liekamieji reiškiniai ir deformacijos. Daugelyje šalių kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas yra taikomas gydymas medicininiais lazeriais. Šio gydymo esmė ne pašalinti hemangiomą, bet sukelti kraujagyslių uždegimą, ko pasekoje įvyksta maitinančių kraujagyslių užsikimšimas ir hemangioma sustoja augusi, o ilginiui pradeda nykti.

Biomedicininio tyrimo INFR001 tikslas – nustatyti hemangiomų paviršiaus temperatūras esant skirtingoms klinikinėmis stadijomis. Tyrimo metu bus mėginama išsiaiškinti, ar žinant hemangiomas paviršiaus temperatūrą, galima nustatyti jos spartaus augimo galimybę ir laiku paskirti tinklingą gydymą.

Tyrimo trukmė nuo 2015 m. rugsėjo mėn. iki 2017 m. gruodžio mėn. tačiau Jūs jame dalyvausite penkis mėnesius, t. y., nuo pirmo vizito, kai pasirašysite Asmens informavimo ir informuoto sutikimo dokumentą, turėsite apsilankyti pas gydytoją tyrėją dar 5 kartus, kas 4 ± 2 savaites.

Į tyrimą planuojame įtraukti 120 tiriamųjų.

Šio tyrimo užsakovas yra Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika. Tyrimas bus atliekamas Vaikų Ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės “Santariškių klinikos” filiale Santariškių 7, LT-08406 Vilnius, įmonės kodas 302620298.

Tyrimą vykdo: prof. Virgilijus Beiša ir gyd. Arūnas Strumila

Hemangiomų gydymo ir stebėjimo planas, kuris šiuo metu taikomas pacientams Vaikų Ligoninės VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale nedaug skiriasi nuo šio biomedicininio tyrimo plano. Biomedicininio tyrimo metu bus skirta papildomai Jūsų vaikui papildomi objektyvūs įgimtų hemangiomų neinvaziniai ir invaziniai tyrimo metodai. Tyrimo tikslas yra gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje gali pasitarnauti kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai.

Tyrime siūloma dalyvauti kūdikiams nuo 1 sav iki 6 mėnesių amžiaus, kurie atitinka visus įtraukimo ir neturi nei vieno atmetimo kriterijaus.

ĮTRAUKIMO KRITERIJAI:

1. Amžius nuo 1 savaitės iki 6 mėn atrankos dieną.
2. Vaikui nustatyta įgimta hemangioma.
3. Hemangiomos skersmuo ne mažesnis nei 10mm.
4. Informuoto asmens sutikimas dalyvauti tyrime.

NAUDA

Tiesioginė: Jūsų vaikui bus pritaikyti papildomi objektyvūs įgimtų hemangiomų neinvaziniai ir invaziniai tyrimo metodai, tokiu būdu diagnostikos, gydymo ir prognozės klaidos sumažės iki minimumo

Netiesioginė: kuo daugiau bus žinoma apie hemangiomos paviršiaus temperatūros pokyčius hemangiomų vystymosi stadijose - tuo efektyviau ir laiku bus galima gydyti vaikus su įgimtomis hemangiomomis.

ŽALA

Jūsų vaikas būtų stebimas ir gydomas pagal įgimtų hemangiomų diagnostikos ir gydymo protokolą, kurį patvirtino Vaikų Ligoninės Direktorius. Vaikui nebus skirtas papildomas medikamentinis gydymas, todėl dalyvaujant tyrime papildomos rizikos ir žalos nenumatoma, išskyrus laiko sugaišimą.

Kompensacijos už dalyvavimą tyrime nenumatoma.

KAŲ REIKĖS DARYTI?

Susitikimo metu su tyrėju būsite išsamiai informuoti apie tyrimą, tyrimo sąlygas ir galėsite išduoti visus Jums kilusius klausimus. Jei sutiksite dalyvauti tyrime, turėsite pasirašyti šią Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formą. Ją pasirašykite tik tuomet, kai gausite atsakymus į visus Jums iškilusius klausimus.

Jei Jūsų vaikas atitiks visus įtraukimo kriterijus, atrankos vizito metu bus išmatuota hemangiomos paviršiaus temperatūra infrarediniu termometru ir termografu (tai nekontaktinis tyrimas, vaikui visiškai neskausmingas ir nekenksmingas, trunkantis nuo 2 iki 5 minučių), atliktas bendras kraujo tyrimas, nustatytas C-reaktyvaus baltymo kiekis kraujyje, pulsoksimetrija (neinvazinis tyrimas, matuoja arterinio kraujo įsotinimą deguonimi ir pulsą), hemangiomos echoskopija ir atliktos dviejų krypčių hemangiomos fotografijos. Šios nurodytos procedūros įprastinio vizito metu nebūtu atliekamos. Jūsų vaikui šios procedūros bus atliekamos nemokamai.

Planuojami 5 tiriamieji vizitai kas 4±2 savaites, pakartotinai bus matuojama hemangiomų paviršiaus temperatūra, atliktas bendras kraujo tyrimas, nustatytas C-reaktyvaus baltymo kiekis kraujyje, echoskopija, atliktos fotografijos ir atliktas klinikinis hemangiomos įvertinimas.

Jei hemangioma sparčiai didės, bus pasiūlytas gydymas pagal Vaikų Ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Direktorius patvirtintą įgimtų hemangiomų diagnostikos ir gydymo protokolą (2013-01-02 įsakymo Nr.: V-2). Tolimesnis stebėjimas vykdomas pagal tą patį stebėjimo planą, kas 4±2 savaites.

Jei du vizitus iš eilės hemangioma neaugs ir atsiras hemangiomos nykimo požymiai (echoskopiniai ir klinikiniai), vizitai bus nutraukiami.

MEDICININĖS INFORMACIJOS PLATINIMAS IR DUOMENŲ

KONFIDENCIALUMAS

Jei sutiksite dalyvauti šiame tyrime, gydytojas tyrėjas ir tyrimo personalas, rinks (tiek iš Jūsų, tiek iš jūsų vaiko medicinos dokumentų) ir naudos tyrimui atlikti reikalingą informaciją apie Jūsų vaiką (vardas, pavardė, telefono numeris, gyvenamosios vietos adresas, diagnozė, tyrimų ir apžiūrų rezultatai).

Su Jūsų vaiku susietos fotografijos, termografijos nuotraukos ir ultragarsinio tyrimo fotografijos bus saugomos Vaikų ligoninės viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo elektroninėje duomenų bazėje. Fotografijos, termografijos nuotraukos ir ultragarsinio tyrimo

fotografijos bus naudojamos straipsniuose, paskaitose. Jos bus naudojamos kaip galima anonimiškiau, stengiantis neatskleisti tapatybės.

Visa informacija bus užrašoma specialiai klinikiniam tyrimui sudaromuose elektroniniuose dokumentuose ir saugoma tyrimo centre 15 metų po tyrimo pabaigos. Tiek laiko saugoti duomenis įpareigoja teisės aktai dėl duomenų kokybės ir kontrolės užtikrinimo. Vėliau Jūsų vaiko asmens duomenys bus sunaikinti tyrimo centro nustatyta tvarka. Tyrimo metu ir jam pasibaigus bus užtikrinamas tiriamųjų kofidencialumas ir asmens duomenų apsauga – duomenys saugomi atskirame kompiuteryje, rakinamame kabinete. Pacientų tyrimo duomenys bus suvedami į elektroninę duomenų bazę. Į ją duomenis įrašyti bei naudotis duomenų baze galės tik šio tyrimo tyrėjai

Pasirašydami šią formą jūs sutinkate, kad tyrimo centro tyrėjai, tyrimus kontroliuojančios institucijos (pvz., etikos komitetai) ir įgalioti tyrimo užsakovo (Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika) asmenys, prižiūrintys tyrimą, galės susipažinti su visa šio tyrimo tikslais apie Jūsų vaiką surinkta informacija. Visiems kitiems asmenims bus teikiami tik užkoduoti sveikatos duomenys, neleidžiantys tiesiogiai nustatyti Jūsų vaiko tapatybės. („Užkoduoti“ reiškia, kad dokumentuose bus nurodomas ne Jūsų vardas ir pavardė, o specialus numeris, kurį susieti su Jūsų asmeniu galės tik gydytojas tyrėjas).

Tyrimo gydytojai surinktus duomenis naudos tik šio klinikinio tyrimo tikslais. Informacija gali būti naudojama moksliniuose pranešimuose ir tyrimo ataskaitose.

Jūs turite teisę susipažinti, kokie duomenys apie jūsų vaiką buvo surinkti, taip pat galite reikalauti ištaisyti, sunaikinti ar sustabdyti savo vaiko asmens duomenų tvarkymo veiksmus, jei nuspręsite pasitraukti iš tyrimo anksčiau numatyto laiko. Tuomet tyrėjai neberinks apie jūsų vaiką naujos informacijos, tačiau negalės sunaikinti iki tol surinktų duomenų

DALYVAVIMAS ŠIAME TYRIME YRA SAVANORIŠKAS. NET IR SUTIKĘ DALYVAUTI TYRIME, JŪS GALITE BET KADA SAVO SPRENDIMĄ PAKEISTI IR DALYVAVIMĄ TYRIME NUTRAUKTI. ATSIŠAKIUS DALYVAUTI ARBA PASITRAUKUS IŠ TYRIMO JŪSŲ VAIKAS NEPATIRS JOKIOS NEIGIAMOS ĮTAKOS TOLIMESNEI JO MEDICINOS PRIEŽIŪRAI, KAIP TAI REGLAMENTUOJA LIETUVOS RESPUBLIKOJE GALIOJANTYS ĮSTATYMAI.

Iškilus klausimams, dėl biomedicininio tyrimo, skambinkite tyrėjui A.Strumilai telefonu +370 687 14435. Dėl tyrimo dalyvio teisių skambinti į Vilniaus regioninį biomedicininį tyrimų etikos komitetą telefonu 8 52 68 69 98

INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

- Mane informavo žodžiu ir šiuo dokumentu apie visas tyrimo sąlygas, susijusias su mano vaiko dalyvavimu jame. Turėjau laiko pagalvoti, pasitarti, užduoti klausimus. Gavau aiškius ir suprantamus atsakymus.
- Sutinku, kad mano vaikas dalyvautų šiame tyrime.
- Suprantu, kad savo parašu suteikiu leidimą naudoti mano vaiko mediciniuose dokumentuose esančią ir tyrimo metu surinktą medicininę informaciją, kaip aprašyta „MEDICININĖS INFORMACIJOS PLATINIMAS IR DUOMENŲ KONFIDENCIALUMAS“ dalyje.
- Sutinku, kad mokslinio tyrimo pristatymo metu ir publikacijoms būtų naudojamos mano vaiko nuotraukos, užtikrinant konfidencialumą ir anonimiškumą
- Suprantu, kad gausiu sutikimo formos kopiją su parašais ir data.
- Pasirašydami šią formą mes, kaip tyrimo dalyviai, neprarandame teisės pasinaudoti Lietuvos Respublikoje galiojančiais įstatymais.

Tiriamąjį asmenį atstovai savo parašais patvirtina, kad nuodugniai susipažino su informacija pateikta šioje formoje ir ją suprato, o tyrėjas suteikė visą norimą papildomą informaciją apie tyrimą.

Sutinku, kad mano vaikas

Vardas, pavardė

Dalyvautų tyrime “**Vaikų hemangiomų prognozės ir gydymo veiksmingumo vertinimas infraraudonųjų spindulių termografija**”.

Tiriamajo mama arba teisiškai įgalioto globėjo vardas, pavardė
(spausdintinėmis raidėmis)

Tiriamajo mamos ar teisiškai įgalioto globėjo parašas

Data _____

Tiriamajo tėvo arba teisiškai įgalioto globėjo vardas, pavardė (spausdintinėmis
raidėmis)

Tiriamajo tėvo arba teisiškai įgalioto globėjo parašas

Data _____

Tyrėjo vardas, pavardė (spausdintinėmis raidėmis)

Tyrėjo parašas _____

Data _____

KONTAKTAI: Gyd. Arūnas Strumila

Tel.: +370 687 14435; e-mail: arunas.strumila@santa.lt

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju

- Prof. Kęstučiui Strupui už suteiktą galimybę, motyvaciją ir postūmį dirbti.
- Moksliniam vadovui prof. Virgilijui Beišai už pagalbą ir patarimus.
- Doc. G.Verkauskui ir doc. K.Trainavičiui už disertacijos vertinimą ir kritiką.
- Recenzentams dr. Jūratei Grigaitienei, doc. Daliui Malciui, prof. Juozui Raistenskiui už patarimus ir darbo vertinimą.
- Bendradarbiams už palaikymą.
- Mano vaikų chirurgijos mokytojui Stanislovui Jonui Maknavičiui už perduotas žinias ir siekimą tobulėti.
- Rūtai Kurtinaitienei, Nijolei Bartaškienei ir Zitai Vaitkūnaitei už palaikymą ir patarimus rašant disertaciją.
- Rezidentėms Rūtai Vilijai Dagilytei ir Daliai Vaitkevičiūtei už pagalbą ruošiant straipsnius ir pranešimus.
- Norėčiau labai padėkoti savo žmonai Editai ir vaikams Saulei ir Simonui už supratimą ir kantrybę.
- Galiausiai norėčiau padėkoti savo tėvams už galimybę tapti gydytoju, palaikymą ir skatinimą siekti mokslo aukštumų.