

VILNIUS UNIVERSITY

ARŪNAS STRUMILA

THE EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS AND
PROGNOSIS OF INFANTILE HEMANGIOMA WITH INFRARED
THERMOGRAPHY

Summary of Doctoral Dissertation
Biomedical Sciences, Medicine (06B)

Vilnius, 2018

This dissertation has been prepared during 2013–2017 at the Vilnius University Children’s Hospital, affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Children’s Surgery Center.

Scientific supervisor – Prof. Dr. Virgilijus Beiša (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06B)

The dissertation will be defended at the Medical Research Council.

Chairman:

Prof. Habil. Dr. Kęstutis Strupas (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06B).

Members:

Prof. Dr. Juozas Raistenskis (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06B);

Prof. Dr. Matilda Bylaitė-Bučinskiene (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06B);

Prof. Habil. Dr. Vidmantas Barauskas (Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine – 06B);

Prof. Habil. Dr. Aigars Peterons (Riga Stradiņš University (Latvia), biomedical sciences, medicine – 06B).

The defence of the dissertation will be defended at an open session of the Medical Research Council on May 31, 2018 at 2 p.m. in the Grand Auditorium of the Children’s Hospital, affiliate of the Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariškių Str. 7, LT-08406 Vilnius.

The summary of this dissertation has been distributed on April 30, 2018. The dissertation is available in full text at the library of Vilnius University (Universiteto Str. 3, LT-01122 Vilnius, Lithuania) and online at the Vilnius University website: <https://www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>.

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ARŪNAS STRUMILA

Vaikų hemangiomų prognozės ir gydymo veiksmingumo vertinimas
infraraudonųjų spindulių termografija

Daktaro disertacijos santrauka
Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Vilnius, 2018

Disertacija rengta 2013–2017 metais Vilniaus universitete, 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)

Disertacija ginama viešame disertacijos Gynimo tarybos posėdyje

Pirmininkas – prof. habil. dr. Kęstutis Strupas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Nariai:

Prof. dr. Juozas Raistenskis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B),

Prof. dr. Matilda Bylaitė-Bučinskienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B),

Prof. habil. dr. Vidmantas Barauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B),

Prof. habil. dr. Aigars Peterons (Rygos Stradinio universitetas (Latvija), biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija bus ginama viešame disertacijos Gynimo tarybos posėdyje 2018 m. gegužės 31 d. 14 val. Vaikų ligoninėje, viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas, Didžiojoje auditorijoje.

Adresas: Santariškių g.7, LT-08406 Vilnius

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2018 m. balandžio 30 d.

Disertacija galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir Vilniaus universiteto interneto svetainėje adresu: [https:// www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius](https://www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius)

RELEVANCE

The current treatment tactics of infantile haemangiomas are well-defined; however, many discussions still arise concerning the indications for treatment. The literature suggests that treatment of infantile haemangiomas should be initiated as early as possible in order to prevent complications; however, no objective indications, based on which treatment options could be initiated, have been defined. Because of this and the large heterogeneity of haemangiomas, it has been recommended that treatment should be started based on the treating doctor's personal clinical experience. However, there are some absolute indications for the treatment of infantile haemangiomas that have been defined: an ulceration of the haemangioma, bleeding, a large surface area, loss of function due to the haemangioma (eye, eyelid, lip, nose, or throat haemangiomas) and heart failure. These conditions result as a complication of infantile haemangiomas and are harder to treat than uncomplicated haemangiomas. Treatment results would be more favorable if treatment was to be initiated before these serious adverse effects brought about by infantile haemangiomas.

After a thorough review of the literature, we can conclude that no objective test to diagnose an infantile haemangioma, which can lead to complications and, therefore, requires early treatment, currently exists. That is why many studies are now focused on identifying new methods for the detection of the proliferative qualities of an infantile haemangioma.

THE AIM AND OBJECTIVES OF THE STUDY

The Aim of the Study is to identify and analyze the prognostic success and failure criteria of the observation and treatment of infantile haemangioma using infrared thermography.

The Objectives of the Study:

1. To determine the diagnostic value of surface temperature measurements of infantile haemangiomas using infrared thermography;
2. To determine and analyze the peak and average surface temperature values of infantile haemangiomas using infrared thermography;

3. To identify the proliferation risk factors of infantile haemangiomas attributed to the observed group of the research and to determine the diagnostic value of such risk factors;
4. To determine the value of infrared thermography in the assessment of treatment effectiveness for infantile haemangiomas.

Statement to be Defended

Infrared thermography can be used to predict the growth potential of infantile haemangiomas and to evaluate their treatment effectiveness.

MATERIAL AND METHODS OF THE STUDY

A clinical trial was conducted at the Children's Hospital, an affiliate of Vilnius University Santaros Klinikos, during the years 2014–2017. The trial was issued an improvement statement No. 158200-15-798-314 by The Lithuanian Bioethics Committee, and it was authorized by The Lithuanian State Data Protection Inspectorate (authorization No. 2R-6027(2.6-1)) to conduct the processing of personal data. The clinical trial included patients referred for infantile haemangiomas to the outpatient department of the Children's Hospital, affiliate of Vilnius University Santaros Klinikos. Parents or legal guardians of the children were asked to participate in a biomedical research trial after having all of the relevant information about the conducted trial explained to them. Researchers informed the parents or legal guardians of the patients that the decision to not participate in the clinical trial would not affect the further treatment and observation of the children. All parents or legal guardians of the patients signed an informed consent to participate in the clinical trial.

Patient Inclusion and Exclusion Criteria:

A. Inclusion criteria:

1. The patient was diagnosed with an infantile haemangioma;
2. The diameter of the infantile haemangioma is equal to or more than 10 mm;
3. Age at the time of inclusion into the trial was 1 week to 6 months;
4. Parents or legal guardians signed an informed consent form to participate in the clinical trial.

B. Exclusion criteria:

1. The patient is diagnosed with chronic haematological, immunological or oncological diseases;
2. Patient is afflicted by an infantile haemangioma of the limbs;
3. Patient is afflicted by an infantile haemangioma of the airways or parenchymal organs;
4. The patient previously received treatment for his/her infantile haemangioma.

If the patient matched all of the inclusion criteria, his/her parents or legal guardians were asked to participate in the clinical trial. The Informed Patient and Informed Consent Form was explained, and they were asked to sign it prior to further diagnostic methods. After gaining an informed consent form, each patient was provided with an identification number, which would be used to update data on the database of the clinical trial.

According to the protocol of this clinical trial, five consultations were scheduled with the patient every 4 ± 2 weeks. Additional consultations were scheduled if the proliferation of the haemangioma could still be observed during the fifth consultation or if no signs of regression of the haemangioma had appeared. Consultations were scheduled to end after observing signs of stabilization or regression of the haemangioma in two consequent consultations.

The following procedures were performed during each outpatient consultation:

1. The gathering of demographic data

These data would be compiled during the first visit, uploaded into an electronic database and used during further analysis.

2. A clinical assessment of the infantile haemangioma

The color and consistency of the infantile haemangioma was recorded during the clinical assessment. Findings were compared to those of the previous visit. Proliferating haemangiomas are bright red and hard during palpation. A less intense red coloration with a medium consistency during palpation is common for infantile haemangiomas in the plateau phase of growth. Regression is defined by a whitish appearance of the haemangioma and a soft consistency during palpation.

3. Standardized photography of the infantile haemangioma

Pictures of the infantile haemangioma were taken during each consultation; the process was established and standardized. The patient was held in a supine position by the parents sitting on a chair at the centre of a 2-meter diameter plastic rug. The rug was graded at 15-degree angles. A specific site for the placement of the tripod and photo camera was marked. Each time, the pictures were taken at the same angle, distance and flash mode. After each visit, the pictures were compared to previously taken pictures. Frontal pictures were evaluated for surface coloration differences, whereas lateral pictures were evaluated for proliferation of the haemangioma above the skin surface. The visual analogue scale (VAS) was used to assess proliferations above the skin surface (VAS-D) and coloration differences (VAS-S). A 100mm scale was used for VAS, where -100 is defined as a doubling of the haemangioma size, 0 denotes no difference in comparison to the previous picture of the haemangioma, and 100 indicates a total regression of the haemangioma. A 5mm difference in the VAS scale corresponds to a 10% difference.

4. A surface temperature measurement of the infantile haemangioma

The surface temperature of the haemangioma was measured using a MICROLIFE NC120 infrared thermometer and an FLIR C2 infrared thermographer. Measurements were made according to the manufacturer's recommendations. All measurements were performed in the same draught-free room with a fixed temperature of 20–22°C. The patients' skin was exposed in the room for 10-15 minutes. All patients undergoing the consultation had to be healthy and feverless for no less than 36 hours prior to the consultation. A measurement of the surface temperature of the haemangioma using an infrared thermometer was performed until the same value was obtained in three consequent measurements.

Data obtained during the surface temperature measurement using the infrared thermographer were analyzed further with FLIR Tools (version 2.1), which is the specific software application of the FLIR C2 camera manufacturer.

5. An ultrasonography of the infantile haemangioma

An ultrasonography was performed to determine the depth and circulation intensity of the infantile haemangioma during each visit. The sonography was performed in all cases with the same SonoSite Edge ultrasonograph linear probe with a frequency of 6–15 MHz.

6. Blood tests

Complete blood count and C reactive protein tests were performed during each visit in order to identify any underlying inflammatory processes.

7. Treatment

Treatment was initiated with systemic or laser therapy if the haemangioma exhibited fast proliferation and the risk factors of complications were seen, skin abnormalities after involution of the haemangioma persisted or a loss of function appeared as a direct cause of the haemangioma.

Assignment to Test Groups

The performed clinical trial was a prospective cohort study. Two test groups were formed: the observed (untreated) group and the treated infantile haemangioma group. During the first visit, all patients would be assigned to the first (untreated) group. If indications for treatment arose during the trial, such patients would then be reassigned to the treated infantile haemangioma group and treatment would be initiated. During subsequent consultations, all diagnostic procedures would be performed according to the described protocol of the trial.

Patient data of any cohort group was compared to the same patient data obtained during the previous visit. Standardized pictures, a clinical assessment and ultrasonography data comparisons were used to evaluate the clinical stage of the infantile haemangioma. If a haemangioma had become a brighter red, if the haemangioma was bulging in lateral pictures or if its depth, assessed during ultrasonography, increased, the haemangioma was considered to be in the proliferative stage during the first visit. If the red coloration of the haemangioma remained unaltered, and if the bulging of the haemangioma in lateral pictures and ultrasound data matched those of the first visit, the haemangioma was suspected to have been in the plateau stage during the first visit. A haemangioma was considered to be in the involution stage during the first visit if it turned paler during the second visit, the bulging in the lateral pictures remained unchanged or decreased in size, and the depth of the haemangioma during ultrasound remained the same or decreased in comparison to the data of the first visit. The clinical stage of the haemangioma was not determined during the last consultation, as there were no subsequent visits to which researchers could compare the haemangioma to. Thus, the clinical stage of a haemangioma

was determined during all up to the last visit. According to the clinical stage of the haemangioma, the patients were also distributed into three subgroups: those associated with either a proliferating haemangioma, a plateau-stage haemangioma and an involuting haemangioma. This sub-classification according to growth of the haemangioma was most convenient in order to achieve the goals of the study, as the common morphological classification of infantile haemangiomas (according to their depth and distribution) did not allow for the assessment of growing infantile haemangiomas.

Cohorts of the researched infantile haemangioma patients:

1. Observed (untreated) infantile haemangioma group;
2. Treated infantile haemangioma group.

Observed and treated infantile haemangioma group subgroups:

1. Proliferating haemangiomas;
2. Plateau phase haemangiomas;
3. Involuting haemangiomas.

Statistical Data Analysis Methods

Statistical data analysis was performed using IBM SPSS 23 for Mac, Microsoft Excel and MedCalc software. Qualitative variables were expressed as categorical variables (n) and their percentages (percent). Quantitative variables were described by mean, median, standard deviation (SD), standard error (SE) and confidence interval (CI). The regularity of the continuous variable and the quantitative variables distribution was verified by Kolmogorov and Smirnov tests. The Student t criterion was used for comparing the two groups with a normal distribution, while in more groups, the two-phase dispersion analysis (ANOVA) was used. If the distribution was abnormal, the nonparametric Kruskal-Wallis test was used to compare the quantitative data of more than two groups.

A one-dimensional and multivariate binary logistic regression was used to determine the relationship between the variables. An ROC curve analysis was used to determine the diagnostic value of the risk factors for the proliferation of an infantile haemangioma by calculating the area under the ROC curve as well as the sensitivity, specificity, the Youden index and threshold values. The statistical significance level of this clinical trial was $\alpha=0.05$. A p value $p<0.05$ was accepted as statistically significant.

Sample Size Calculation

The sample size of the trial was determined according to the population size sample error. (S.Bekešienė. Duomenų analizės SPSS pagrindai. Vilnius, Generolo Jono Žemaičio Lietuvos karo akademija, 2015). The sample size of the trial was calculated by the following formula:

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

where

- N is the population size = 30 000 (child birth rate);
- 1.96 is the value of standard normal distribution, when $\alpha=0.05$;
- p is the expected prevalence of a variable = 0.05 (the incidence of infantile haemangiomas in a Lithuanian population is 4–5%; therefore, 5% was used for the purpose of this trial);
- q is the expected rate of a variable not occurring, $q=1-p=0.95$;
- ε is the expected precision rate = 0.05.

The calculated sample size consisted of 74 patients.

RESULTS

General Data of the Patients

In total, 102 patients were included in this prospective biomedical trial conducted in the Children's Hospital, an affiliate of Vilnius University Santaros Klinikos, for the years 2013–2017. Both the parents or legal guardians of each of the 102 patients signed an informed consent to participate in the trial. The parents of one patient had refused further involvement in the trial after the first consultation. Infrared thermography was poorly conducted on three patients, who were consequently eliminated from the study. As a result, a total of 98 patients were included in the trial.

Of the 98 patients included, 73 were girls and 25 were boys. Three of the patients exhibited two haemangiomas that fit the inclusion criteria, resulting in 101 haemangiomas examined during the trial. Tables 1 and 2 describe the prevalence of infantile haemangiomas in the study groups according to the morphological classification of haemangiomas by their depth and distribution patterns.

Table 1. The incidence of infantile haemangiomas according to the classification of infantile haemangiomas by the depth of a haemangioma.

Depth	No. of patients (n)	Percent (%)
Superficial	54	53.5
Mixed	47	46.5
Subcutaneous	0	0
Total	101	100

Table 2. The incidence of haemangiomas according to the classification of infantile haemangiomas by the distribution pattern of a haemangioma.

Distribution patterns	No. of patients (n)	Percent (%)
Focal	72	71.3
Segmental	8	7.9
Unidentified	21	20.8
Total	101	100

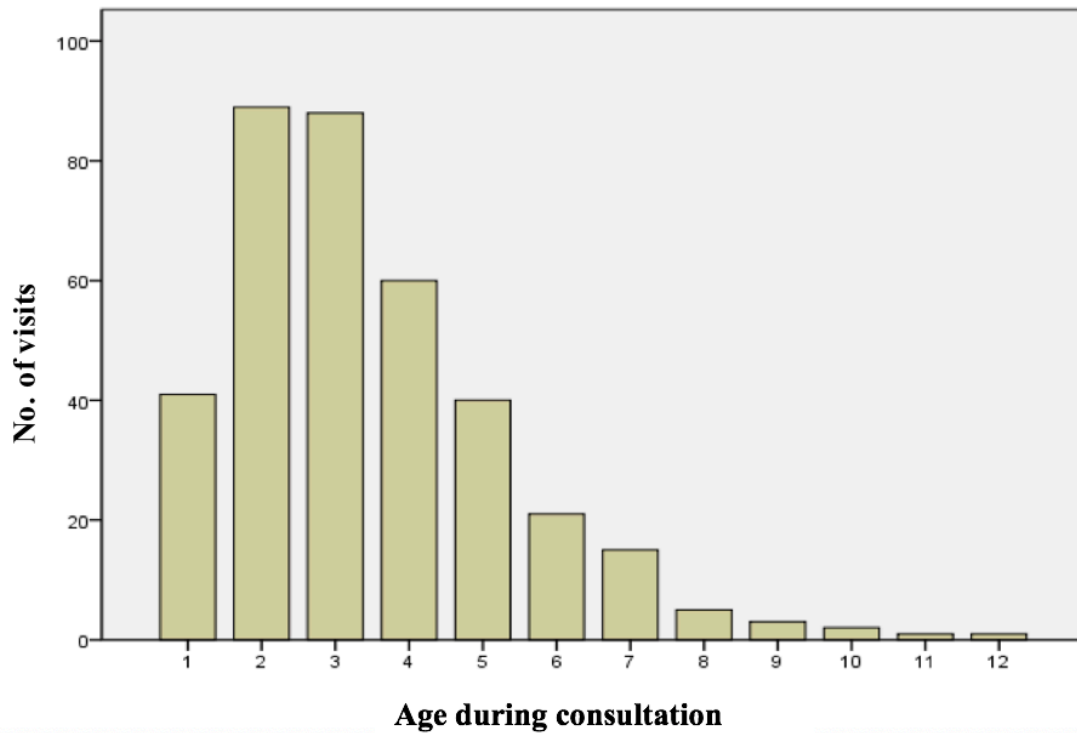
In the trial cohort, infantile haemangiomas were most commonly identified in the dorsal region (28 cases); the lowest incidence was observed in the sacral region (5 cases). The distribution of the evaluated infantile haemangiomas according to anatomical regions is described in Table 3.

Table 3. The distribution of infantile haemangiomas according to anatomical localization.

Anatomical region	No. of patients (n)	Percent (%)
Dorsal	28	27.7
Abdominal	24	23.8
Thoracic	18	17.8
Cranial	18	17.8
Facial	8	7.9
Sacral	5	5
Total	101	100

Patients of the trial underwent a total of 513 consultations with an average of 5 visits per patient. Consultations during which infrared thermography was not performed according to protocol were rejected. The last consultation of each patient was not included in the final statistical analysis, as the patients could not be stratified into a subgroup of the study without subsequent visits. Therefore, a total of 366 consultations were evaluated in the final analysis. The age median during the time of the first consultation was 1.6 months (median 2 months). The frequency of consultations according to the patient's age is summarized in Figure 4.

Figure 4. The frequency of consultations according to the patient's age (in months).



Overall, 231 consultations were evaluated in the observed patient group. Involution was observed in 42, the plateau stage in 108 and proliferation in 81 consultations. As a result, 32 patients were re-assigned to the treated haemangioma group. These patients were evaluated during a total of 135 consultations. Involution was observed in 44, the plateau stage in 49 and proliferation in 42 consultations of the treated group patients. These data are summarized in Tables 5 and 6.

Table 5. The frequency of visits during which the infantile haemangioma was assigned to a subgroup of the observed group.

Observed group subgroups	No. of visits (n)	Percent (%)
Proliferating haemangiomas	81	35.1
Plateau stage haemangiomas	108	46.7
Involuting haemangiomas	42	18.2
Total	231	100

Table 6. The frequency of visits during which the infantile haemangioma was assigned to a subgroup of the treated group.

Treated group subgroups	No. of visits (n)	Percent (%)
Proliferating haemangiomas	42	31.1
Plateau stage haemangiomas	49	36.3
Involuting haemangiomas	44	32.6
Total	135	100

As mentioned before, during each visit, an ultrasonography of each haemangioma was performed to determine the depth of the haemangioma. The average depth of the observed haemangiomas was 0.61 cm, whilst it almost doubled up to 1.04 cm in the treated group. The data of ultrasonography met the normality conditions (Kolmogorov and Smirnov tests) when $p > 0.05$. The Student t test was used to compare the medians of the two test groups. Differences between the group were statistically significant ($p < 0.05$). The data are summarized in Table 7.

Table 7. The depth of infantile haemangiomas in the observed and treated groups.

Trial group	Average (cm)	±SD (cm)	95 % ± PI (cm)		P
Observed group	0.61	0.42	0.55	0.66	<0.001
Treated group	1.04	0.53	0.95	1.14	

Proliferation was observed during the first consultation in 64 cases, the plateau stage in 28 cases and involution in 9 cases. Proliferation was most frequently diagnosed during the first and second months of life, in 26 and 29 cases respectively. The plateau stage was most frequently observed in the second and third months of life. The relationship between age and the growth stage of a haemangioma is shown in Table 8.

Table 8. The growth stage of an infantile haemangioma during the first visit in relationship to the age of the patient.

Age (months)	Growth stage			Total
	Involution	Plateau	Proliferation	
<1	0	0	2	2
1	4	13	26	43
2	3	11	29	43
3	1	4	6	11
4	1	0	1	2
Total	9	28	64	101

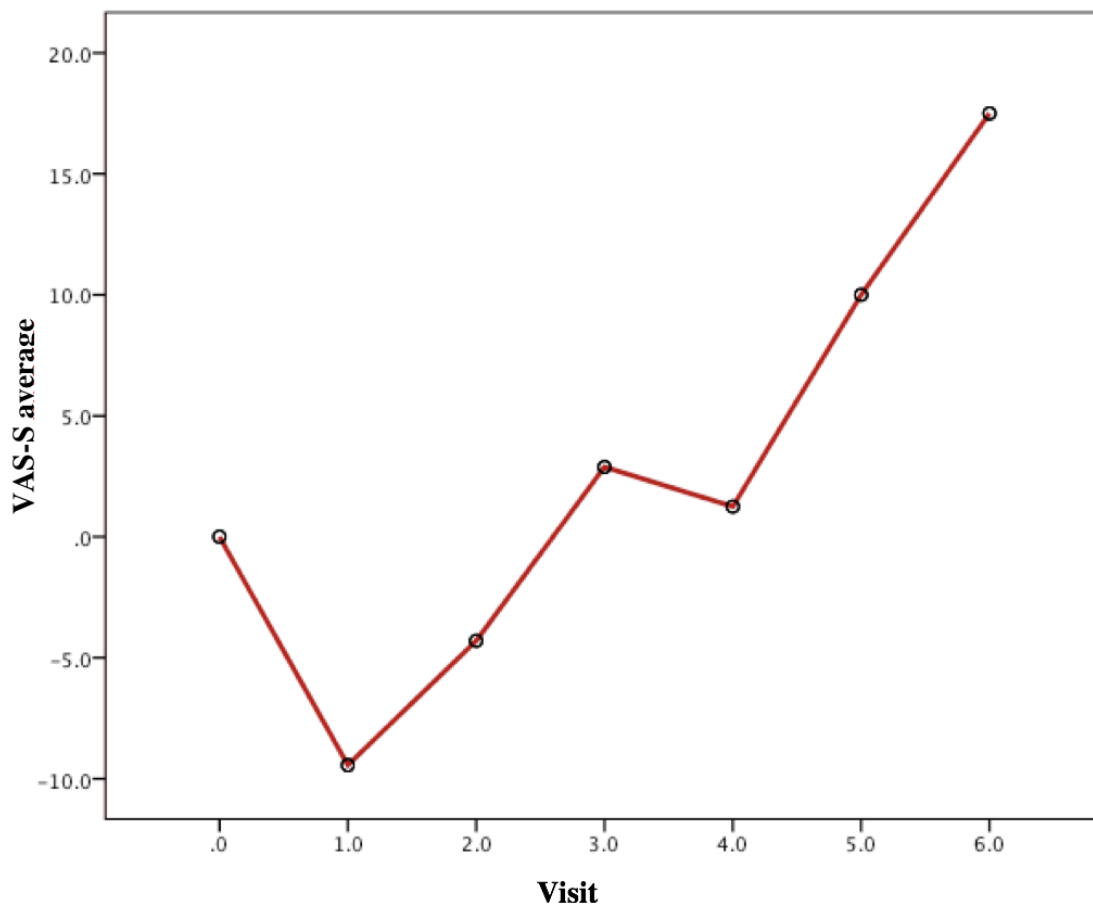
Observed Infantile Haemangioma Group

Patients with uncomplicated and small growth potential haemangiomas were included in this group. Patients whose haemangiomas exhibited the plateau stage of development during the first consultation were also included in the observed infantile haemangioma group. The average age of the proliferating haemangioma subgroup was 2.33 months, of the plateau stage – 2.73 months, and 3.81 months of the involuting haemangioma subgroup. No aggressive growth spurts were observed in this group, thus contributing to

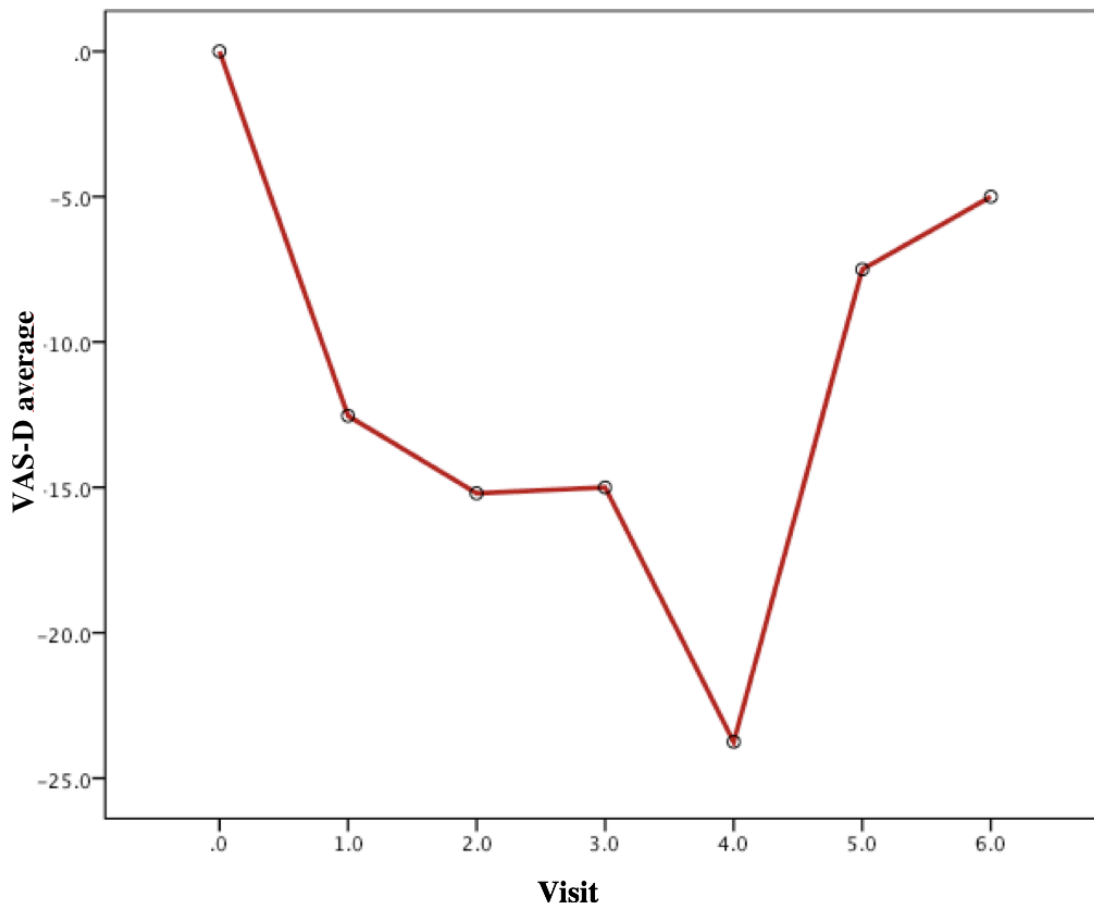
the young average age of both the plateau stage and involuting haemangioma subgroups. Only two cases of proliferation were observed in older patients (4 months of age) in the observed infantile haemangioma group.

According to literature, infantile haemangiomas reach 80% of their maximal size by the third month of the patient's life. The observation of VAS differences between consultations in our trial concur with the literature data. Starting from the fourth consultation, which matched the 4th–5th month of life of the patient, VAS-S and VAS-D differences between consultations decreased, the haemangioma entered the plateau stage of growth and would soon start exhibiting signs of involution. During the sixth visit, a VAS-D average of -5 and a VAS-S of 17.5 was observed (the infantile haemangioma remained slightly larger in size in comparison to the first consultation, but the surface had begun to turn paler). Differences of VAS-S and VAS-D averages during each visit are shown summarized in graphs 9 and 10.

Graph 9. The differences of VAS-S averages during each visit.



Graph 10. The differences of VAS-D averages during each visit.



The proliferating infantile haemangioma subgroup surface temperature, measured by an infrared thermometer, was 36.81°C on average (95% ± CI, 36.73–36.89). Plateau stage haemangiomas exhibited an average surface temperature of 36.71°C (95% ± CI, 36.63–36.78), and involuting haemangiomas – a temperature of 36.63°C (95% ± CI, 36.49–36.76). Differences in average surface temperatures between the subgroups were statistically significant: $p=0.03$. However, clinical application was limited due to the small variance in temperature: the difference between proliferating and involuting haemangioma surface temperature averages was as little as 0.18°C. Differentiating between a proliferating and involuting haemangioma based solely on the surface temperature of the haemangioma, measured by an infrared thermometer, would be impossible with such a small degree of variance.

Infrared thermography allowed for a more detailed assessment of surface temperature of infantile haemangiomas. First, peak surface temperatures of the haemangiomas were

recorded. The proliferating infantile haemangioma subgroup exhibited an average peak surface temperature of 36.62°C (95% ± CI, 36.51–36.75), plateau stage haemangiomas – 36.16°C (95% ± CI, 36.05–36.28), involuting haemangiomas – 36.03°C (95% ± CI, 35.83–36.23). Differences in peak surface temperature averages between the subgroups were statistically significant: $p < 0.001$. A wider range in temperature difference was observed with infrared thermography than infrared thermometers. The difference between the peak surface temperature of an infantile haemangioma in its proliferating and involuting stages was 0.59°C. This method allows for a rapid assessment of differences in peak surface temperatures of infantile haemangiomas in two consecutive visits and, by means of the FLIR Tools application, evaluation of the need for treatment.

The FLIR Tools software application was used to calculate the average surface temperature of infantile haemangiomas. The proliferating infantile haemangioma subgroup exhibited an average surface temperature of 36.12°C (95% ± CI, 36.00–36.24), plateau stage haemangiomas – 35.57°C (95% ± CI, 35.45–35.69), and involuting haemangiomas – 35.49°C (95% ± CI, 35.31–35.67). Differences in surface temperature averages between the subgroups were statistically significant: $p < 0.001$. The difference between the average surface temperature of an infantile haemangioma in its proliferating and involuting stages was similar to the difference between their peak surface temperature values: 0.63°C (in comparison to 0.59°C). In conclusion, an infrared thermography measurement of the peak and average surface temperatures of a haemangioma produces similar results; however, the measurement of average temperatures requires additional programming tools and time.

The largest differences between the subgroups were observed while measuring the difference between the average surface temperature of a haemangioma and the average surface temperature of the surrounding unaffected skin. This difference in the proliferating haemangioma subgroup was an average of 1.65 (95% ± CI, 1.52–1.79), in the plateau stage haemangioma subgroup – 0.87 (95% ± CI, 0.79–0.95), and in the involuting haemangioma subgroup – 0.87 (95% ± CI, 0.75–0.99). Differences between the subgroups were statistically significant: $p < 0.001$. The difference between proliferating and involuting haemangiomas was 0.78; the average of proliferating haemangiomas was almost double that of involuting haemangiomas. Having evaluated the different methods of surface

temperature measurement, we can conclude that the measurement of the difference in surface temperature between an infantile haemangioma and surrounding unaffected skin allows for the most accurate differentiation between a proliferating and an involuting infantile haemangioma.

Treated Infantile Haemangioma Group

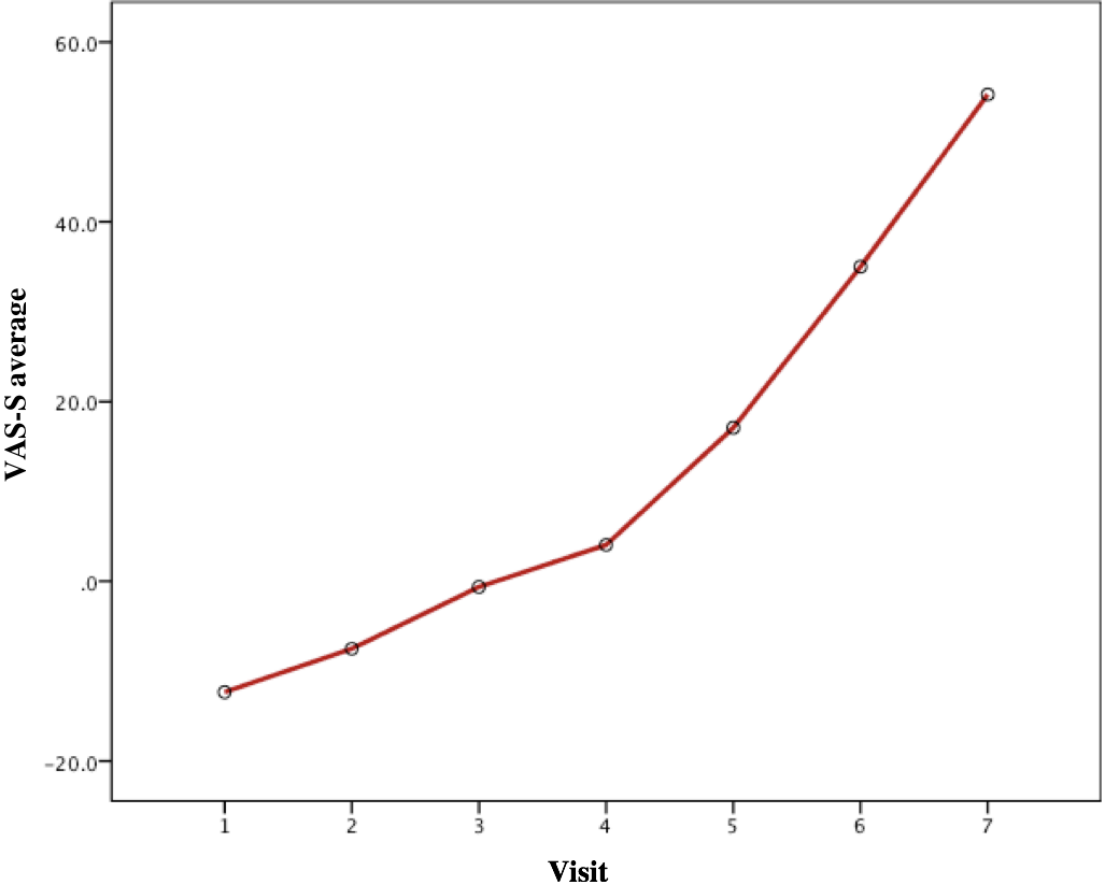
Treatment had to be initiated for 32 patients in the observed group and they were consequently attributed to the treated infantile haemangioma group. Infrared thermography was poorly performed for two of the patients, so a total of 30 patients were included in this group; these patients underwent a total of 135 outpatient consultations. The average age of the patients during the first consultation was older in comparison to that of the untreated group: 4.6 months (average age in months in the proliferating haemangioma subgroup was 3.78, in the plateau stage – 4.98, and in the involuting haemangioma group – 4.91). The depth observed during the ultrasonographies of infantile haemangiomas was also greater than in the untreated group: an average of 1.05 cm (the average depth in the proliferating haemangioma subgroup was 1.21 cm, in the plateau stage subgroup – 1.0 cm, and in the involuting haemangioma subgroup – 0.95 cm).

Treatment progress was evaluated by comparing VAS-S and VAS-D differences between two consecutive consultations. VAS-S and VAS-D are subjective means of infantile haemangioma evaluation, but they remain one of the main methods described in the literature.

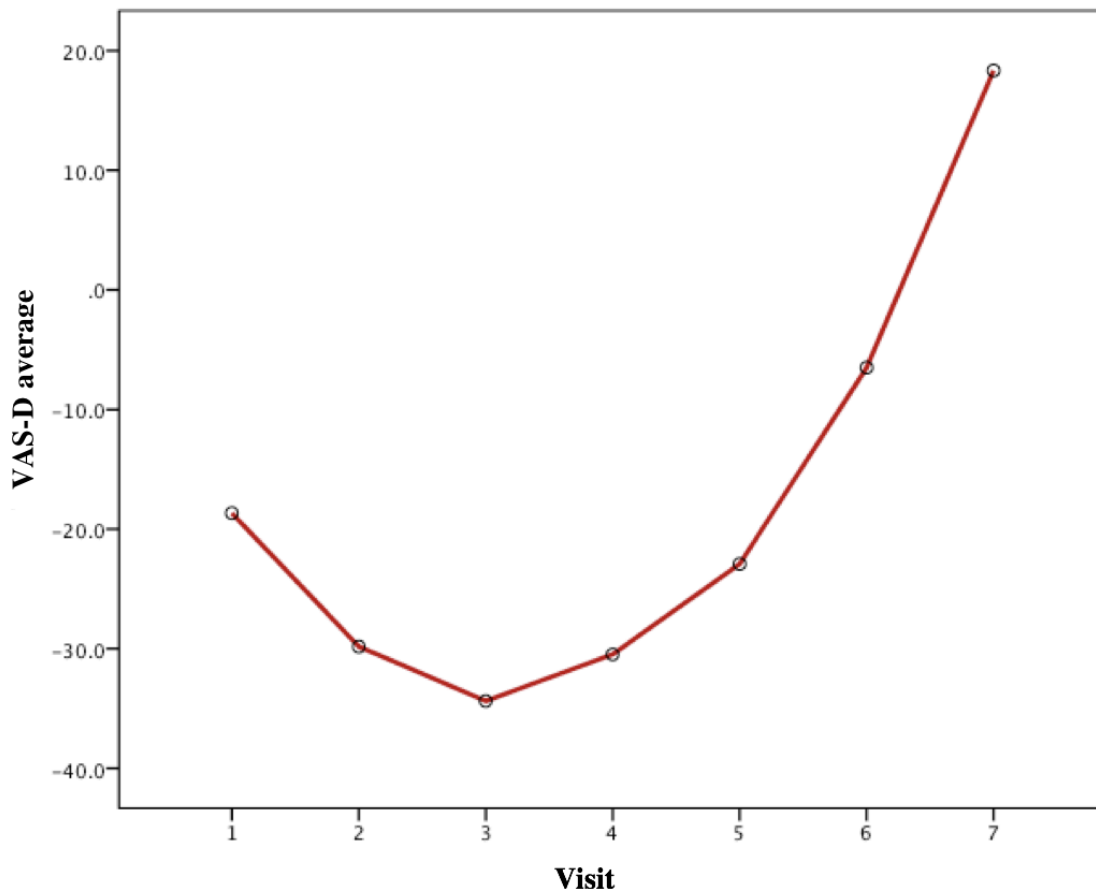
When treatment was initiated, the acceleration in the rise of the VAS-S curve was observed. The average VAS-S during the 6th consultation was 35, whereas during the 7th, it was 54.2. The average VAS-D did not change as rapidly during the first consultations: during the 1st and 2nd visits, according to VAS-D, the size of the haemangioma kept increasing. However, after the 3rd consultation, an increase in the VAS-D curve began to be observed. The average VAS-D during the 6th consultation remained at -6.5, whilst in the 7th visit, it shot up to 18.3. The treated group haemangiomas were larger and exhibited a brighter red coloration during the first consultation in comparison to the VAS-S and VAS-D of the untreated group; however, after the initiation of treatment, the differences between consultations in the groups accelerated in the treated infantile haemangioma

group. The differences of VAS-S and VAS-D averages between each consultation are summarized by graphs 11 and 12.

Graph 11. The differences of VAS-S averages during each visit.



Graph 12. The differences of VAS-D averages during each visit.



Within the treated group, the proliferating infantile haemangioma subgroup's haemangioma surface temperature, measured by an infrared thermometer, averaged to 37.13°C (95% ± CI, 37.00–37.24); the plateau stage subgroup averaged to 37.06°C (95% ± CI, 36.95–37.16), while the involuting haemangioma subgroup averaged to 36.92°C (95% ± CI, 36.76–37.11). There was no statistically significant difference between the subgroups: $p=0.066$. The range of surface temperatures had overlapped, and the subgroups could not be differentiated between one another based solely on this measurement.

The average peak surface temperatures in the proliferating subgroup, measured by means of infrared thermography, was 37.05°C (95% ± CI, 36.93–37.16), in the plateau stage subgroup – 36.79°C (95% ± CI, 36.62–36.96), and in the involuting haemangioma subgroup – 36.52°C (95% ± CI, 36.25–36.79). Differences between the subgroups in peak surface temperature were statistically significant: $p=0.006$. By using this method, it was possible to differentiate an infantile haemangioma in its proliferative and involution stages. The difference between peak surface temperature averages in the proliferating and

involuting subgroups was 0.53°C, which was a slightly smaller difference than in the observed group.

The average surface temperature of haemangiomas, measured by infrared thermography and FLIR tools software, is distributed as follows: in the proliferating haemangioma subgroup, it was 36.52°C (95% ± CI, 36.37–36.67), in the plateau stage subgroup – 36.26°C (95% ± CI, 36.08–36.45), and in the involuting haemangioma subgroup – 35.93°C (95% ± CI, 35.62–36.23). Differences between the average subgroup surface temperature of infantile haemangiomas was statistically significant: $p=0.007$. As with the previous method, the differentiation into subgroups based solely on this method was also possible. The difference between surface temperature averages in the proliferating and involuting infantile haemangioma subgroups equalled 0.59°C, which is similar to the difference in the observed group.

The difference between the average surface temperature of a haemangioma and the surrounding unaffected skin in the proliferating haemangioma subgroup was 1.85 (95% ± CI, 1.66–2.04), in the plateau stage haemangioma subgroup – 1.46 (95% ± CI, 1.28–1.65), and in the involuting haemangioma subgroup – 1.39 (95% ± CI, 1.15–1.64). Differences between the subgroups were statistically significant: $p=0.006$. The difference between proliferating and involuting haemangiomas was 0.46, which was less than the difference found in the observed group.

The differences in the surface temperature between the treated group subgroups were less than the differences seen in the observed group, and no difference was observed after measuring the temperature with an infrared thermometer. A measurement of temperature differences between an infantile haemangioma and the unaffected surrounding skin with infrared thermography remained the most precise method of differentiating between the subgroups. This method provided the greatest precision in detecting a shift toward the plateau stage of the growth cycle and, thus, evaluating the efficacy of treatment.

Based on our findings, the most effective observational method of infantile haemangiomas proved to be a measurement of the surface temperatures of a haemangioma and a comparison of the findings to those of previous consultations. As an infantile haemangioma turned paler, the surface temperature decreased. The differences between surface temperature averages in the groups during each visit were statistically significant,

regardless of the method used for the measurement of surface temperature. In order to ensure that the differences are due to the treatment, a linear correlation between VAS-S, VAS-D and surface temperatures was calculated. A statistically significant, negative average correlation was observed for all variables. Correlation coefficients varied from -0.44 to -0.60, confirming that with a decrease in surface temperature of an infantile haemangioma, morphological signs of involution do appear.

Based on the findings of the trial, the effectiveness of an infantile haemangioma treatment can be verified by measuring the surface temperature of a haemangioma by any of the three described infrared thermography methods. An infrared thermometer cannot be used for the assessment of treatment effectiveness, as no statistically significant differences between surface temperatures in the subgroups were observed with this method.

Observed Infantile Haemangioma Group Proliferation Risk Factors and Their Diagnostic Value

Certain probable risk factors of haemangioma proliferation were identified before the initiation of the trial. The risk factors were the diameter and depth of a haemangioma, the patient's age at presentation and the surface temperature of the haemangioma. Differences in their averages were statistically significant between the subgroups of the observed patient group. An ROC curve analysis and the threshold values for every risk factor were determined. The difference of >1.3 in the surface temperatures of a haemangioma and the surrounding unaffected skin had the highest correlation to the proliferation of a haemangioma (Youden=0.61, AUC 0.86, $p<0.001$), a surface temperature measurement with infrared thermography of a haemangioma >35.8 (Youden=0.39, AUC 0.76, $p<0.001$), the peak surface temperature of a haemangioma >36.4 (Youden=0.38, AUC 0.74, $p<0.001$), the depth of a haemangioma >0.75 cm (Youden=0.27, AUC 0.63, $p=0.001$), the diameter of a haemangioma >2.5 cm (Youden=0.32, AUC 0.64, $p<0.001$) and the patient's age 2 months after the onset of the disease (Youden=0.29 AUC 0.66, $p<0.001$). Measured by an infrared thermometer, the surface temperature of a haemangioma of $>36.7^{\circ}\text{C}$ had the lowest correlation to the proliferation of a haemangioma (Youden=0.17, AUC 0.6, $p=0.009$).

Separate regression models were formed for infrared thermography and infrared thermometry. The correlation of infantile haemangioma surface temperature (measured by an infrared thermometer) to the proliferation of a haemangioma had an odds ratio (OR) of 2.9 (95% CI 1.250–6.749, $p=0.013$, Nagelkerke $R^2=0.313$), the peak surface temperature of a haemangioma had an OR of 5.8 (95% CI 2.820–11.947, $p<0.001$, Nagelkerke $R^2=0.414$), the average surface temperature (measured by infrared thermography) had an OR of 6.05 (95% CI 2.997–12.227, $p<0.001$, Nagelkerke $R^2=0.427$), difference between the surface temperature of a haemangioma and the surrounding unaffected skin had an OR of 54.4 (95% CI 17.716–167.149, $p<0.001$, Nagelkerke $R^2=0.644$), the diameter of a haemangioma had an OR of 1.3 (95% CI 1.072–1.606, $p=0.008$, Nagelkerke $R^2=0.284$), the age of the patient had an OR of 0.65 (95% CI 0.365–0.653, $p<0.001$, Nagelkerke $R^2=0.284$) and the depth of a haemangioma had an OR of 1.9 (95% CI 3.080–15.568, $p<0.001$, Nagelkerke $R^2=0.284$).

The correlation between the proliferation risk factors themselves was examined. Only infrared thermography and the depth of a haemangioma exhibited an average correlation (Pearson's correlation coefficient was 0.4–0.53, $p<0.001$). The correlation between the remaining factors was weak. Linear regression models were analyzed in order to identify a possible influence of the depth, the diameter of a haemangioma or the patient's age on the measurements of infrared thermometry and thermography. Only two models were applicable: the influence of the patient's age, haemangioma depth and diameter on the peak surface temperature measurements by infrared thermography ($R^2=0.208$) and the difference in surface temperatures between a haemangioma and the surrounding unaffected skin ($R^2=0.305$). In both models, the depth of a haemangioma had the statistically significantly largest influence on the increase in peak surface temperature ($b=0.595$, $p<0.001$) and the difference in surface temperatures between a haemangioma and the surrounding unaffected skin ($b=0.7$, $p<0.001$). For the remaining linear regression models – $r^2<0.2$; furthermore, they were not further assessed.

In conclusion, an increase in the peak surface temperature measurements and in the difference in surface temperatures between a haemangioma and the surrounding unaffected skin by infrared thermography were the most accurate prognostic factors of proliferation.

CONCLUSIONS

1. The highest surface temperature, measured by an infrared thermometer, was seen in the proliferating haemangioma subgroup. Differences between surface temperatures (measured by an infrared thermometer) in the subgroups were statistically significant; however, due to a small variance between the subgroups, a clinical application of infrared thermometry would be complicated. Infrared thermography allowed for an easier differentiation of subgroups, and it is, therefore, favored by the researchers in this trial.
2. Differences between average surface temperatures in the subgroups, measured with an infrared thermographer, were statistically significant.
3. A higher surface temperature, measured with an infrared thermographer, increased the risk of a haemangioma proliferation. Differences between the subgroups were statistically significant. An infantile haemangioma proliferation can best be predicted by measuring the difference in surface temperature between a haemangioma and the surrounding unaffected skin.
4. The transition of treated proliferating haemangiomas into the plateau stage of growth could be concluding after the measurement of surface temperatures with infrared thermography, as infrared thermometry was statistically insignificant. The differences in surface temperature between visits, measured by infrared thermometry and thermography, were statistically significant, and a decrease in temperature was observed with a positive clinical effect of the treatment.

METHODICAL RECOMMENDATIONS

1. Infrared thermography measurements of peak surface temperature should be performed for every patient with an infantile haemangioma. If the peak surface temperature is $>36.4^{\circ}\text{C}$, the difference between the surface temperature of the haemangioma and the surrounding unaffected skin should be calculated. If the difference in temperatures is >1.3 and the haemangioma is localized on the face or scrotal region, treatment should be initiated with the consent of the parents. If the parents decide to continue with the observation of the haemangioma, a follow-up consultation is recommended after two weeks.
2. If the peak surface temperature of an infantile haemangioma is between 36°C and 36.4°C , the patient should be followed-up every four weeks. Once the peak temperature decreases to $<36^{\circ}\text{C}$, a follow-up can be done every 6 months.
3. After the initiation of treatment, infrared thermography should be performed during each consultation. If no difference is seen either in the surface temperature, coloration or size of the haemangioma between visits, treatment tactics should be reconsidered.

AKTUALUMAS

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. 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. Šios būklės atsiranda, kai hemangioma sukelia komplikacijų. Gydymo rezultatas būtų geriausias, jeigu gydymą pradėtume anksčiau, nei atsiranda minėtos komplikacijos.

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 (IH) proliferacijos galimybes.

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.

TYRIMO METODIKA

Klinikinis tyrimas buvo atliktas 2014-2017 metais 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 biomediciniame 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.

Ligonijų 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 kraujų, 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.

Kiekvieno vizito buvo atliekamos šios procedūros:

1. Demografinių duomenų rinkimas.

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

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.

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.

4. Hemangiomos paviršiaus temperatūros matavimas

Paviršiaus temperatūra buvo matuojama infraraudonųjų spindulių termometru „MICROLIFE NC120“ ir infraraudonųjų spindulių termografu „FLIR C2“. 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 temperatūrą.

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

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.

6. Kraujo tyrimas

Pacientui per kiekvieną apsilankymą buvo atliekamas bendras kraujo tyrimas ir nustatomas C reaktyviojo baltymo kiekis kraujyje. Tyrimai buvo atliekami siekiant įvertinti, ar nėra uždegimo procesų.

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.

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, 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.

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 kiekybiniais duomenimis 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 $p<0,05$.

Imties dydžio skaičiavimas

Numatomo tyrimo imtis paskaičiuota pagal populiacijos dydį imties paklaidą (S.Bekešienė. Duomenų analizės SPSS pagrindai. Vilnius, Generolo Jono Žemaičio Lietuvos karo akademija, 2015). 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 skirstinio 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.

TYRIMO REZULTATAI

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 hemangiomos). Tiriamųjų pacientų hemangiomų klasifikacija pagal jų gylį ir pasiskirstymą paviršiuje pateikiama 1 ir 2 lentelėse.

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

2 lentelė. Infantilinių hemangiomų klasifikacija pagal pasiskirstymą paviršiuje

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

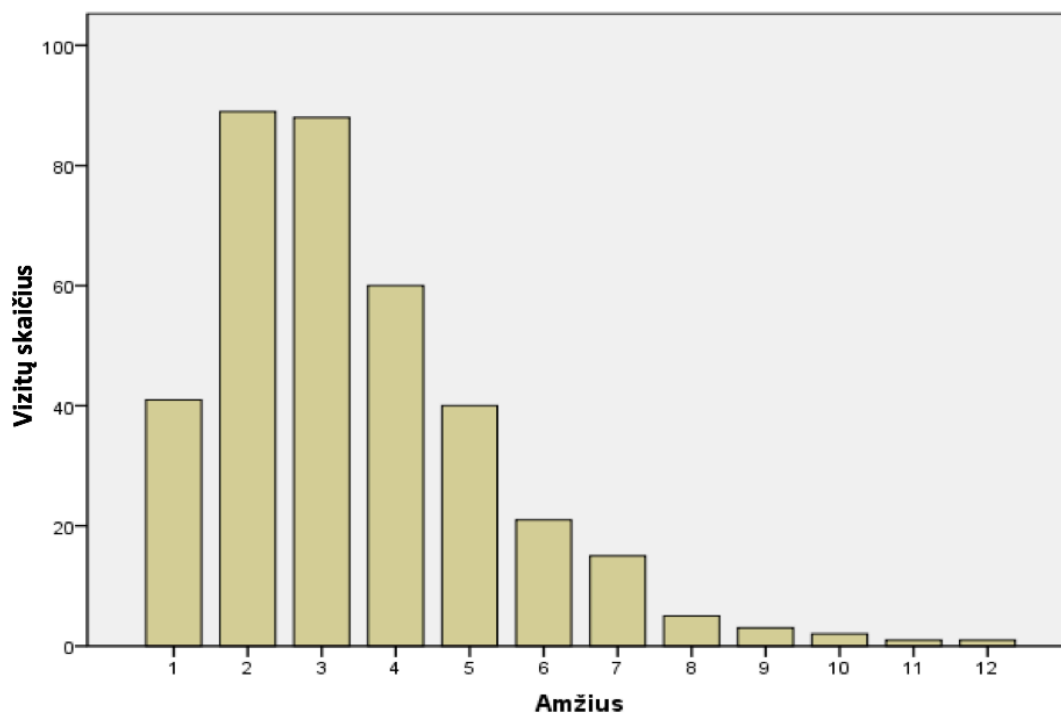
Tiriamųjų pacientų infantilinės hemangiomos dažniausiai rastos nugaroje (28 atvejais), rečiausiai – sėdmenyse (5 atvejais). Infantilinių hemangiomų anatominė lokalizacija pateikiama 3 lentelėje.

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 4 paveiksle.

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 5 ir 6 lentelėse.

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

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 8 lentelėje.

8 lentelė. Augimo stadija pirmo vizito metu

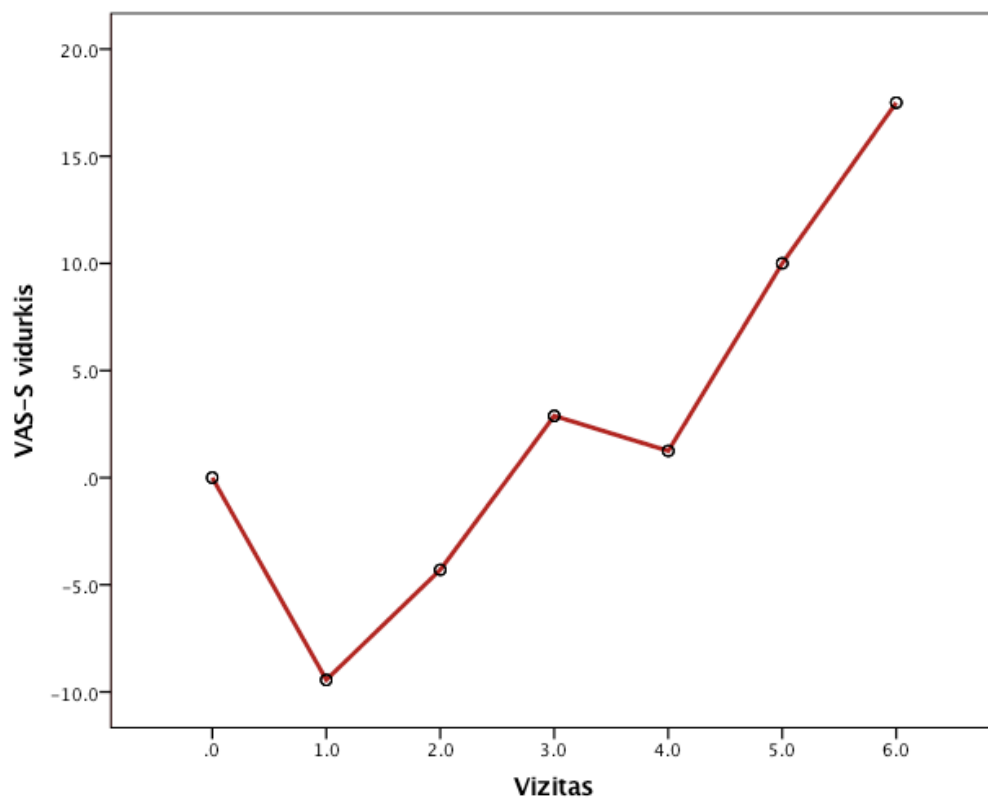
Amžius	Augimo stadija			Iš viso
	Involiucija	Plato	Proliferacija	
Iki 1 mėn.	0	0	2	2
1 mėn.	4	13	26	43
2 mėn.	3	11	29	43
3 mėn.	1	4	6	11
4 mėn.	1	0	1	2
Iš viso	9	28	64	101

Stebėtų IH grupė

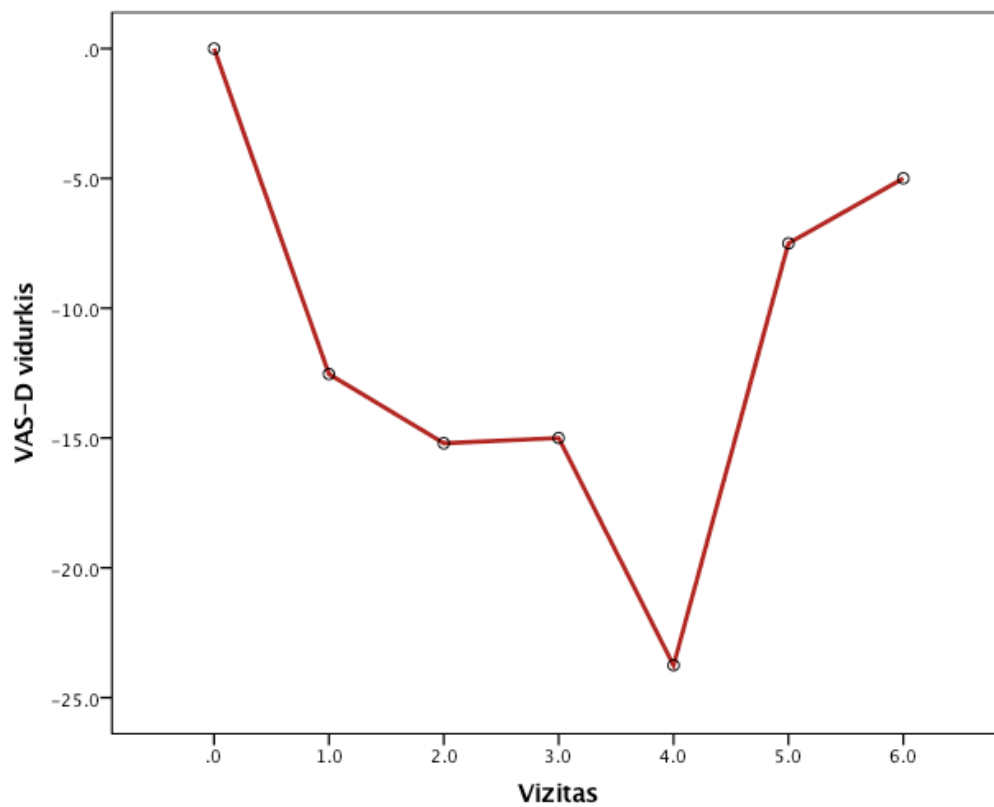
Šią grupę sudarė pacientai, kurių IH proliferacija nebuvo labai aktyvi, hemangiomas augo mažai ir skirti gydymo neprireikė. Taip pat šioje grupėje buvo dalis pacientų, kurių IH atvykus pirmo vizito jau buvo plato stadijos. Proliferuojančių IH pogrupio pacientų amžiaus vidurkis buvo 2,33 mėnesio, plato – 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.

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 stadija 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). VAS-S ir VAS-D vidurkių pokyčiai per kiekvieną vizitą pateikti 9 ir 10 pav.

9 pav. VAS-S vidurkių kitimas per kiekvieną vizitą



10 pav. VAS-D vidurkių kitimas per kiekvieną vizitą



Analizuojant IH paviršiaus temperatūras, išmatuotas infraraudonųjų spindulių termometru (IS), 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 infantilinių hemangiomų paviršiaus aukščiausias temperatūras infraraudonųjų spindulių termografu, šių temperatūrų vidurkiai skiriasi labiau. Proliferacijos stadijos hemangiomų paviršiaus aukščiausių 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, $p<0,001$. Aukščiausių temperatūrų vidurkių skirtumai tarp pograpių didesni nei matuojant IS termometru. Matuojant termografu IH aukščiausios paviršiaus temperatūros (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 pograpių 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.

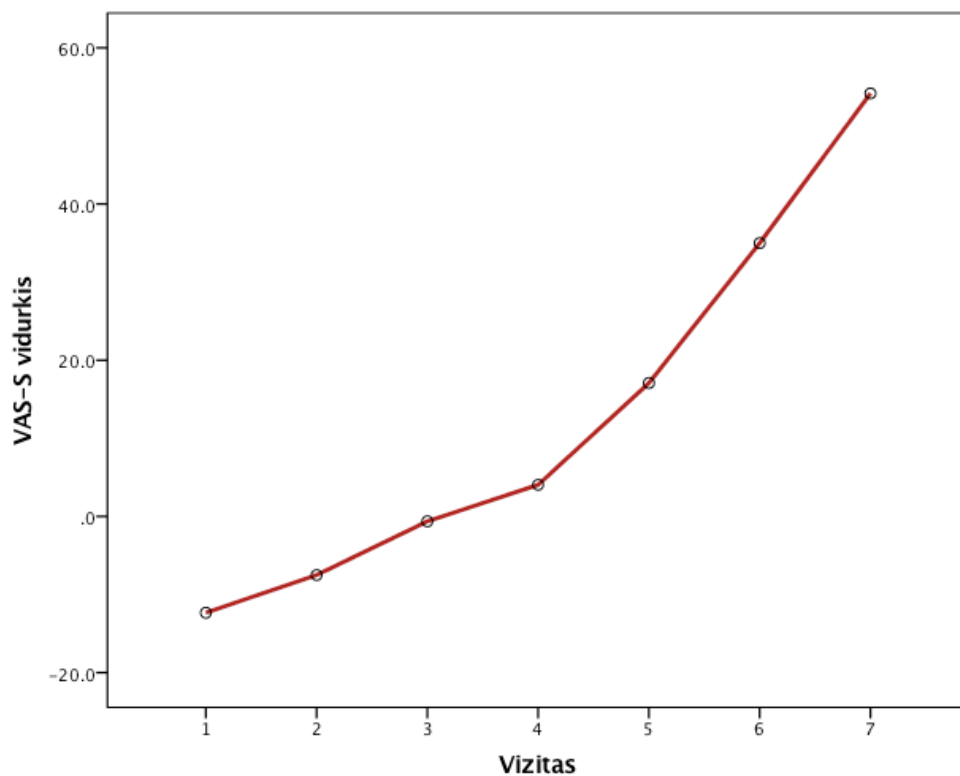
Gydytų IH grupė

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).

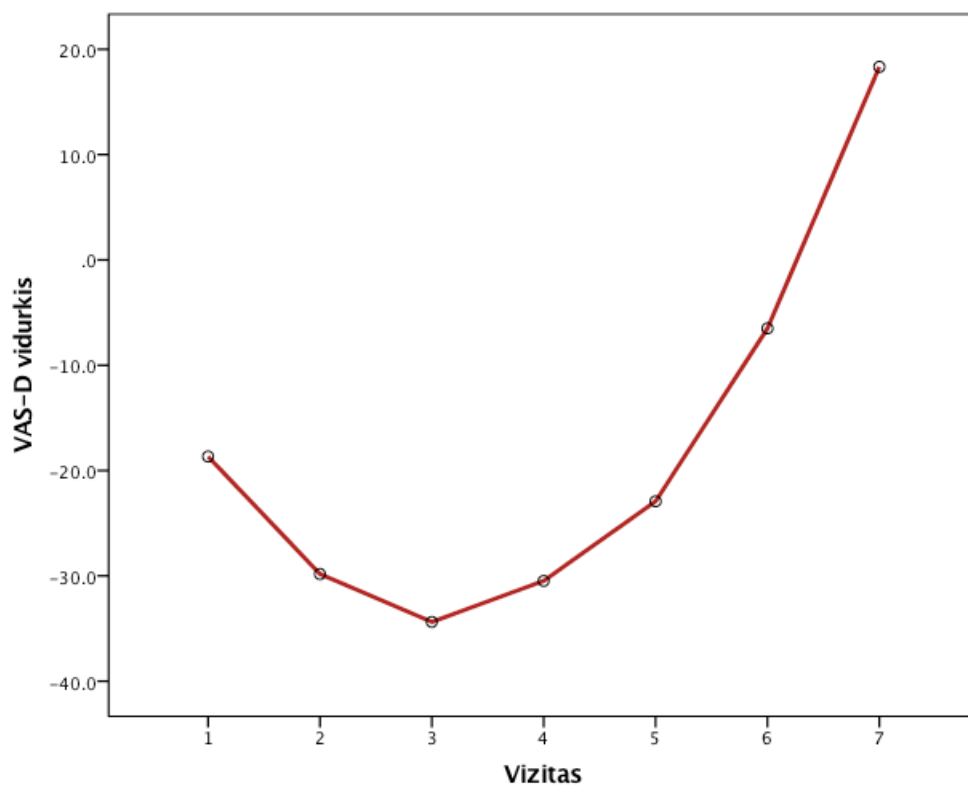
Gydymo progresą parodė VAS-S ir VAS-D vidurkių pokyčiai kiekvieno vizito metu. Šie abu matavimai yra subjektyvūs, labai priklausomi nuo tyrėjo patirties, tačiau literatūroje jis išlieka vienas iš pagrindinių IH pokyčių rodiklių.

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. VAS-S ir VAS-D vidurkių pokyčiai per kiekvieną vizitą pateikti 11 ir 12 pav.

11 pav. VAS-S vidurkių kitimas kiekvieno vizito metu



12 pav. VAS-D vidurkių kitimas per kiekvieną vizitą



Išmatavus IH paviršiaus temperatūras IS termometru, nustatyta, kad proliferacijos pogrupio IH paviršiaus temperatūros vidurkis 37,13 °C (95 % ± PI, 37,00–37,24). Plato grupėje temperatūra kiek mažesnė – 37,06 °C (95 % ± PI, 36,95–37,16). Involiuojančių IH pogrupyje, termometrijos duomenimis, IH paviršiaus temperatūros vidurkis 36,92 °C (95 % ± PI, 36,76–37,11). 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 °C (95 % ± PI, 36,93–37,16). Plato pogrupyje vidurkiai buvo mažesni – 36,79 °C (95 % ± PI, 36,62–36,96). Involiuojančių IH paviršiaus temperatūrų vidurkiai – 36,52 °C (95 % ± PI, 36,25–36,79). Temperatūrų vidurkiai tarp pogrupių statistiškai reikšmingai skyrėsi, $p=0,006$. Šiuo metodu pavyko išskirti pogrupius. Temperatūrų vidurkio skirtumas tarp proliferuojančių ir involiujančių IH pogrupio yra 0,53 °C, jis šiek tiek mažesnis nei stabilų IH pogrupyje. IH paviršiaus vidutinių temperatūrų vidurkiai pogrupiuose pasiskirstė taip: proliferacijos pogrupyje temperatūros vidurkis – 36,52 °C (95 % ± PI, 36,37–36,67), plato – 36,26 °C (95 % ± PI, 36,08–36,45) ir involiucijos – 35,93 °C (95 % ± PI, 35,62–36,23). Tarp pogrupių duomenys statistiškai patikimai skyrėsi, $p=0,007$. Kaip ir ankstesniu metodu, galime išskirti pogrupius. Temperatūrų vidurkio skirtumas tarp proliferuojančių ir involiujančių IH pogrupio yra 0,59 °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 % ± PI, 1,66–2,04), plato – 1,46 (95 % ± PI, 1,28–1,65) ir involiucijos – 1,39 (95 % ± PI, 1,15–1,64). 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. 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.

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 paviršiaus vidutinės temperatūros (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 $r < 0,2$.

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. Tiksliausiai nustatyti IH proliferaciją galima matuojant IH PVT vidurkių ir aplinkinės odos PVT vidurkių skirtumą.
4. Gydomų IH perėjimą iš proliferuojančių į plato pograpius 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.

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 DISERTACIJOS TEMA

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, Vaitkeviciute 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.

GYVENIMO APRAŠYMAS

Vardas Arūnas Strumila
Gimimo data: 1978-05-25
Adresas Vilnius, Visalaukio 57
Mobilus tel.: +37068714435
E. paštas: arunas.strumila@santa.lt
Išsilavinimas:
1985-1996 Klaipėdos m. 12-oji vidurinė mokykla
1996-2002 Vilniaus universitetas, medicinos fakultetas
2002-2007 Vaikų chirurgijos rezidentūra, Vilniaus universitetas, Vilniaus universiteto vaikų ligoninė, licencija Nr. MPL-09561
Darbo patirtis:
2004-2007 Vilniaus universiteto vaikų ligoninė, II chirurgijos skyrius
Nuo 2006 UAB "GK Klinika", vaikų chirurgas
Nuo 2007 Vaikų Ligoninė, VšĮ VULSK filialas, Santariškių gatvė 7, vaikų chirurgijos skyrius, vaikų chirurgas
Nuo 2009 UAB „Klaipėdos estetiškos ir lazerinės medicinos centras“ vaikų chirurgas
Specialusis išsilavinimas:
2004 Sertifikuotas Vokietijos Lazerinės Medicinos Draugijos darbui Lazerinės Medicinos srityje EU (patvirtinta Europos Lazerinės Asociacijos (ELA)), ULM, Vokietija
2008 Vaikų minimaliai invazinės chirurgijos kursai. Turkija, Stambulas
2010 ICH/GCP mokymo kursai, ICON Vilnius, paž. Nr.: 2007000349
2010 Krūtinės chirurgijos kursai, Freiburgas, Vokietija
2011 Naujagymių chirurgijos kursai. Sankt-Peterburgas, Rusija
2014 Echoskopijos kursai. Vilnius.
Visuomeninė veikla:
Lietuvos lazerinės medicinos draugijos sekretorius
Lietuvos vaikų chirurgijos narys
Klinikinių tyrimų patirtis:
II-III fazės biomedicininis tyrimas, įgimti kraujagysliniai navikai, tyrėjas nuo 2010 iki 2013
Mokslinė veikla:
17 straipsniai (su bedraautorais) užsienio ir Lietuvos medicininiuose žurnaluose
10 straipsnių periodinėje spaudoje
Kalbos:
anglų, vokiečių, rusų

Straipsniai užsienio ir Lietuvos medicininuose žurnaluose:

1. Vaistai ir nėštumas / J. Zakaraitė, A. Strumila // Profesoriaus Salezijaus Pavilionio 80 metų sukakties paminėjimo medžiaga, 1999 m. balandžio 30d. - gegužės 7d.. - P. 100.
2. Intracerebrinės hemoragijos klinika ir konservatyvus gydymas / A. Strumila // Profesoriaus Salezijaus Pavilionio 80 metų sukakties paminėjimo medžiaga, 1999 m. balandžio 30d. - gegužės 7d.. - P. 73.
3. Pneumonijų sukėlėjai ir jų jautrumas antibiotikams VMUL VLK 2000-2001 m. / Rasa Abelytė, Odeta Kinčinienė, Arūnas Strumila // *Pediatrija*. - 2002, Nr. 2-3, p. 43-49.
4. Bendrojo tulžies latako cistos, klinika, diagnostika, gydymas / Stanislovas Maknavičius, Larisa Dulksnienė, Sigitas Strupas, Arvydas Štelbys, Gintas Pošiūnas, Arūnas Strumila // *Pediatrija*. - 2003, Nr. 8, p. 49-53.
5. Jungo venų išsiplėtimas vaikų amžiuje. Diagnostika klinika, gydymo taktika. Atvejo pristatymas. / Stanislovas Maknavičius, Arūnas Strumila, Gintas Pošiūnas // *Pediatrija*. - 2003, Nr. 8, p. 16-18.
6. Vaikų uždaros pilvo traumos: diagnostika ir gydymas / Benjaminas Siaurusaitis, Kęstutis Trainavičius, Gintarė Breivienė, Andrius Čekuolis, Arūnas Strumila // *Lietuvos chirurgija*. - T. 2, Nr. 2 (2004), p. 133-142.
7. Plaučių echinokozė / Stanislovas Maknavičius, Vida Domarkienė, Gintas Pošiūnas, Arūnas Valiulis, Arūnas Strumila // *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. - T. 8, Nr. 2 (2005), p. 3006-3010.
8. Plaučių ir tarpuplaučio pseudonavikai / Stanislovas Maknavičius, Gintas Pošiūnas, Arūnas Strumila, Edvardas Žurauskas, Arūnas Valiulis // *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. - T. 8, Nr. 1 (2005), p. 2753-2758.
9. Vaikų pirminis spontaninis pneumotoraksas / Stanislovas Jonas Maknavičius, Arūnas Strumila, Gintas Pošiūnas // *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. - T. 10, Nr. 2 (2007), p. 3641-3647.

10. Vaikų trachėjos hemangiomas / Stanislovas Jonas Maknavičius, Arūnas Strumila, Jurga Grybauskaitė-Rudalevičienė // *Medicinos teorija ir praktika*. - T. 14, Nr. 2 (2008), p. 197-198.
11. Įgimta dvylikapirštės žarnos obstrukcija dėl preduodeninės vartų venos ir atvirkštinės skrandžio ir blužnies padėties. Gurskas Pranas, Trainavičius Kęstutis, Ivanauskas Aidas, Strumila Arūnas. *Lietuvos chirurgija*. 2010, t. 8, nr. 1. ISSN 1392-0995 p. 48-50.
12. Įgimta dvylikapirštės žarnos obstrukcija dėl preduodeninės vartų venos ir atvirkštinės skrandžio ir blužnies padėties. Gurskas Pranas, Trainavičius Kęstutis, Ivanauskas Aidas, Strumila Arūnas. *Lietuvos chirurgija*. Vilnius : Lietuvos chirurgų asociacija. ISSN 1392-0995. 2010, t. 8, nr. 1. Vilnius. p. 48-50.
13. Pigmentinių darinių ambulatorinės siaskopijos reikšmė / Justinas Besusparis, Aistėja Šelmytė, Gintas Pošiūnas, Arūnas Strumila // *Pediatrija*. - 2012, Nr. 5, p. 62-64.
14. Įgimtos hemangiomas: stebėti ar gydyti? / Arūnas Strumila, Dalia Vaitkevičiūtė // *Pediatrija*. - 2015, Nr. 3 / 4 (2015), p. 108-110.
15. Treatment of Infantile Hemangiomas with Pulsed Dye Laser. Strumila A, Vaitkeviciute D. *Advances in Laserology*. 2015:69-71.
16. Infantile hemangioma: predicting proliferation by infrared thermography / Arūnas Strumila, Vytis Kazlauskas, Gintas Pošiūnas, Gilvydas Verkauskas, Virgilijus Beiša // *Medicina*. - T. 53, Nr. 2 (2017), p. 85–89.
17. Recommendations and guideline of infantile hemangioma referral to tertiary centers. Strumila A, Dagilyte R.V., Beisa V. *ACTA MEDICA LITUANICA*. 2018.

Straipsniai periodinėje spaudoje:

1. Apendicitas : (vaikų chirurgo Arūno Strumilos pasakojimas) / parengė Ginta Liaugminienė // *Mamos žurnalas*. - 2010, Nr. 11, p. 48-49.
2. Ką reikėtų žinoti apie apgamus : (vaikų chirurgo Arūno Strumilos pasakojimas) / parengė Ginta Liaugminienė // *Mamos žurnalas*. - 2010, Nr. 7, p. 50-51.

3. Pavojingi žaidimai su ginklais / Alia Zinkuvienė // Respublika. - 2008, rugpj. 25, p. 27.
4. "Paženklintas" kūdikis / konsultuoja VUVL krūtinės ir pilvo chirurgijos skyriaus vaikų chirurgas Arūnas Strumila // Tavo vaikas. - 2011, Nr. 5, p. 24-25.
5. Nepiktybinė, bet pavojinga : (pasakoja vaikų chirurgai Gintas Pošiūnas ir Arūnas Strumila) / parengė Sigita Norkutė // Sveikas žmogus. - 2011, Nr. 4, p. 52.
6. Po operacijos ramiai miega ir kūdikis, ir jo tėvai / Danutė Jonušienė // Lietuvos rytas. - 2013, spal. 26, priedas "Gyvenimo būdas", p. 14.
7. "Va bank": išsaugota blužnis / Laura Valeikaitė // Lietuvos sveikata. - 2013, bal. 4-10 (Nr. 14), p. 15.
8. Kaip gydomos vaikų karpos / Ginta Liaugminienė // Mamos žurnalas. - 2015, Nr. 7, p. 62-63.
9. Modernus hemangiomų tyrimas - tikslesnė diagnostika : (VUL Santaros klinikų filialo Vaikų ligoninės Chirurgijos skyriaus gydytojo Arūno Strumilos pasakojimas) / (užrašė) Valentina Jakimavičienė // Gydytojų žinios. - 2017, rugpj. 16, p. 17.
10. Pažangi metodika // Gydytojų žinios. - 2017, saus. 16, p. 10.
11. Kirkšnies išvaržos operacija - per dešimt minučių / Aigustė Tavoraitė // Lietuvos sveikata. - 2017, saus. 19-25 (Nr.3), p. 17.