

На правах рукописи

СУЛАВКО МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ
МАЛЬФОРМАЦИЙ И ХИЛЕЗНОГО ВЫПОТА
У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.11. Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Дьяконова Елена Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соколов Юрий Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела детской реконструктивной и пластической хирургии Института материнства и детства, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российской детской клинической больницы – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Поляев Юрий Александрович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» «_____» 2025 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «___» «_____» 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Лимфатические мальформации - это патология строения лимфатических сосудов, входящих в спектр сосудистых мальформаций с медленным потоком и являющиеся результатом возникающих на этапе эмбриогенеза генетических мутаций. Клинические проявления лимфатических мальформаций очень разнообразны в силу выраженной мозаичности причинных мутаций (Bouwman F.M., 2024, Blesinger, 2018). Одним из тяжелых проявлений лимфатических мальформаций является лимфорея, в частности внутренняя, когда хилезная жидкость скапливается в полостях организма. Аномалии лимфатической системы могут приводить к серьезным осложнениям вплоть до неблагоприятных исходов, часто влекут за собой выраженное снижение качества жизни пациентов (Ahlers C.G., 2021, Bellini C., 2018). Порой пациенты с данным спектром патологии требуют неоднократных хирургических вмешательств в силу высокого процента рецидивирования, что обуславливает необходимость проведения исследований, направленных на поиск новых методов лечения.

На сегодняшний день существует несколько вариантов хирургического лечения лимфатических мальформаций, однако, ни один из них не дает гарантии отсутствия рецидивирования. Применение малоинвазивных методик, таких как введение в полость мальформации склерозирующих веществ, является эффективным, но имеет значительные ограничения, связанные с локализацией процесса, кроме того, применимо преимущественно для крупнокистозных форм (Поляев Ю.А., 2011, Нурмеев И.Н., 2020, Porwal P.K., 2018).

Обнаружение причинных мутаций послужило стимулом активного поиска консервативных методик, способных эффективно дополнить, а порой и заменить хирургическое вмешательство (Adams D.M., 2019, Iacobas I. 2020, Petkova M. 2024).

На сегодняшний день не существует алгоритма выбора метода лечения для детей периода новорожденности и грудного возраста. Для новорожденных и детей грудного возраста с хилезным выпотом, не разработано достаточно эффективных способов лечения (Agarwal S., 2022, Bellini C., 2018, Church J.T., 2017, Höck M. 2021). Вышеизложенное обуславливает необходимость оптимизации подходов к диагностике и лечению различных форм лимфатических мальформаций и делает проблему лечения лимфатических мальформаций и хилезного выпота достаточно актуальной для изучения.

Степень разработанности темы

Патология лимфатической системы имеет достаточно длительную историю изучения (Байтингер В.Ф., 2017, Кашин А.Д., 2020), в настоящее время в практическую деятельность внедрена исчерпывающая классификация сосудистых аномалий, учитывающая различные аспекты и позволяющая установить диагноз в полной мере отражающий характер патологического

процесса (Olive G., 2020, Kalwani N.M., 2021). Однако лечение лимфатических мальформаций остается пока достаточно сложной проблемой в силу редкости данной патологии и широкого спектра клинических проявлений. Разработан ряд хирургических и консервативных методов лечения лимфатических мальформаций преимущественно кистозного типа (Донюш Е.К., 2020, Зыкова М.А., 2022, Bagrodia N., 2015, Danial C., 2014, Iacobas I., 2020), но нет исследований, направленных на разработку алгоритмов лечения данной патологии с учетом особенностей периода новорожденности. Дети грудного возраста с проявлениями патологии лимфатической системы в виде хилезного выпота в различные полости организма являются редкой и крайне сложной группой пациентов, для которых на сегодняшний день не разработано эффективных схем лечения (Аврелькина Е.В., 2014, Бочаров Р.В., 2017, Кучеров Ю.И., 2019, Agarwal S., 2022, Church J.T., 2017).

Цель исследования

Улучшение результатов лечения новорожденных и детей грудного возраста с лимфатическими мальформациями и хилезным выпотом.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты хирургического, консервативного и комбинированного лечения новорожденных и детей грудного возраста с лимфатическими мальформациями и хилезным выпотом.
2. Создать диагностический алгоритм обследования новорожденных и детей грудного возраста с лимфатическими мальформациями и хилезным выпотом.
3. Разработать показания к консервативному и комбинированному лечению лимфатических мальформаций у новорожденных и детей грудного возраста.
4. Разработать и внедрить в практическую деятельность протокол применения иммуносупрессивной терапии как нового метода лечения при и хилезном выпоте у новорожденных и детей грудного возраста.
5. Оценить встречаемость генетической мутации спектра синдромов избыточного роста РІКЗСА у новорожденных и детей грудного возраста с лимфатическими мальформациями и хилезным выпотом.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации успешно применена иммуносупрессивная консервативная терапия при хилезном выпоте у новорожденных и детей грудного возраста.

Впервые в Российской Федерации изучена встречаемость мутации РІКЗСА у новорожденных и детей грудного возраста с лимфатическими мальформациями.

Впервые определены и научно обоснованы предикторы неэффективности терапии октреотидом при хилезном выпоте у новорожденных и детей грудного возраста.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан и внедрен в практическую деятельность детского хирурга алгоритм выбора метода лечения кистозных лимфатических мальформаций и хилезного выпота, позволяющий добиваться наилучшего исхода у пациентов данным спектром патологий в периоде новорожденности.

Использование результатов данного исследования позволит осуществить выбор тактики ведения пациентов, спрогнозировать эффективность проводимого лечения, возможность возникновения рецидивов.

Результаты проведенного исследования важны для практической деятельности, поскольку позволяют максимально рано выполнить диагностический алгоритм в полном объеме, в том числе выявить пациентов с расстройствами спектра синдромов избыточного роста, провести необходимое лечение. В случае необходимости назначить таргетную терапию, что позволяет улучшить прогноз и избежать повторных хирургических вмешательств в дальнейшем.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные в ходе исследования результаты и выводы внедрены в практическую деятельность хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, хирургического отделения новорожденных ГБУЗ МО «Московский областной центр охраны материнства и детства», хирургического отделения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства».

Методология и методы исследования

При выполнении работы проведен детальный анализ современных данных литературы по теме лечения пациентов с лимфатическими мальформациями и хилезным выпотом. Методология исследования включала в себя анализ ретроспективных данных пациентов с различными типами лимфатических мальформаций, находившихся на лечении в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с октября 2017 по август 2024 года. Работа выполнена в дизайне одноцентрового проспективно-ретроспективного исследования. В исследование вошли 42 пациента, разделенных на две группы. Первую группу составили пациенты с кистозными лимфатическими мальформациями (22 ребенка), во вторую группу включены пациенты с хилезным выпотом (20 детей).

Статистический анализ полученных данных проводили в соответствии с современными методами статистического учета, включая описательные методы, оценку статистической значимости. Оценка прогностической эффективности консервативной терапии осуществляли при помощи анализа ROC-кривых, с вычислением показателя площади под ROC-кривой, называемым

AUC (AreaUnderCurve). Оценка эффективности терапии проводилась по методу Каплана-Мейера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Основным методом лечения кистозных лимфатических мальформаций в периоде новорожденных и детей грудного возраста является хирургический.
2. Показанием к назначению консервативной терапии лимфатических мальформаций является отсутствие возможности радикального хирургического лечения.
3. Лимфатические мальформации у детей являются одним из проявлений расстройств спектра синдромов избыточного роста и обусловлены наличием мутации R1K3CA. У пациентов с хилезным выпотом мутация R1K3CA не выявляется.
4. Детям с хилезным выпотом показана консервативная антипролиферативная терапия сиролимузом при неэффективности лечения синтетическим аналогом соматостатина (октеротидом).

Степень достоверности результатов

Исследование основывается на современных представлениях о диагностике и лечении лимфатических мальформаций у детей различного типа, которые обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе. Подготовка материала, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Изложенные в работе результаты, положения, выводы и практические рекомендации неоднократно представлены на международных и национальных конгрессах.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены, обсуждены и получили одобрение на следующих всероссийских и международных конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Детская хирургия - вчера, сегодня, завтра» к 100-летию со дня рождения академика Ю.Ф. Исакова (Москва, 23-24 мая 2023 г.), Научно - практическая конференция детских хирургов, анестезиологов и реаниматологов республики Узбекистан с международным участием «Актуальные вопросы детской хирургии», посвященная 85-летию со дня рождения профессора А.С.Сулайманова (Узбекистан, Ташкент, 14-15 октября 2023 г.), IX Форум детских хирургов России (Москва, 9-11 ноября 2023 г.), IV объединенный конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023» (Москва, 23-25 ноября 2023 г.), XI Всероссийский научно-практический форум «Неотложная детская хирургия и травматология» (Москва, 14-16 февраля 2024 г.), Научное заседание Общества детских хирургов Москвы и Московской области №639 (Москва, 28.03.2024 г.), III Школа с международным участием по диагностике и лечению детей с редкими опухолями (Москва, 26 апреля 2024 г.), II Всероссийский форум «Сосудистые патологии у детей и взрослых»

(Башкортостан, Уфа, 7-8 июня 2024 г.), 25 European paediatric surgeons' association congress (Болонья, 12-15 июня 2024 г.), I Всероссийский форум с международным участием «Здоровье детей – национальный приоритет России» (Москва, 25-27 сентября 2024 г.), IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «ОРФНА-ДА. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (14–15 ноября 2024 г.), V Объединенный конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2024» (Москва, 21-23 ноября 2024 г.).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальности «Детская хирургия».

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в активном участии в проведении исследования на всех его этапах: анализе отечественных и международных научных источников литературы по теме диссертации и подготовка обзора литературы, постановке цели и задач, формировании базы данных, обследовании и лечении пациентов, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы, оформлении научных статей и тезисов, участие в научно-практических конференциях с докладами, внедрение в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 151 источник, из них – 52 отечественных авторов и 99 – зарубежных. Работа проиллюстрирована 30 таблицами и 58 рисунками.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 1 от 01.02.2024 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа была выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Директор – заслуженный врач Российской Федерации,

д.м.н., профессор А.П. Фисенко) в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста (заведующая отделением – к.м.н. А.С. Гурская).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 122040800144-8 «Оптимизация хирургического лечения новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта».

Объем, методы и дизайн исследования

В исследование были включены всего 42 пациента в возрасте до 1 года, которым проводилось лечение кистозных лимфатических мальформаций и хилезного выпота за период с октября 2017 по август 2024 года.

В соответствии с дизайном исследования (рисунок 1) пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с лимфатическими мальформациями кистозного типа (n=22) и пациенты с хилезным выпотом (n=20).

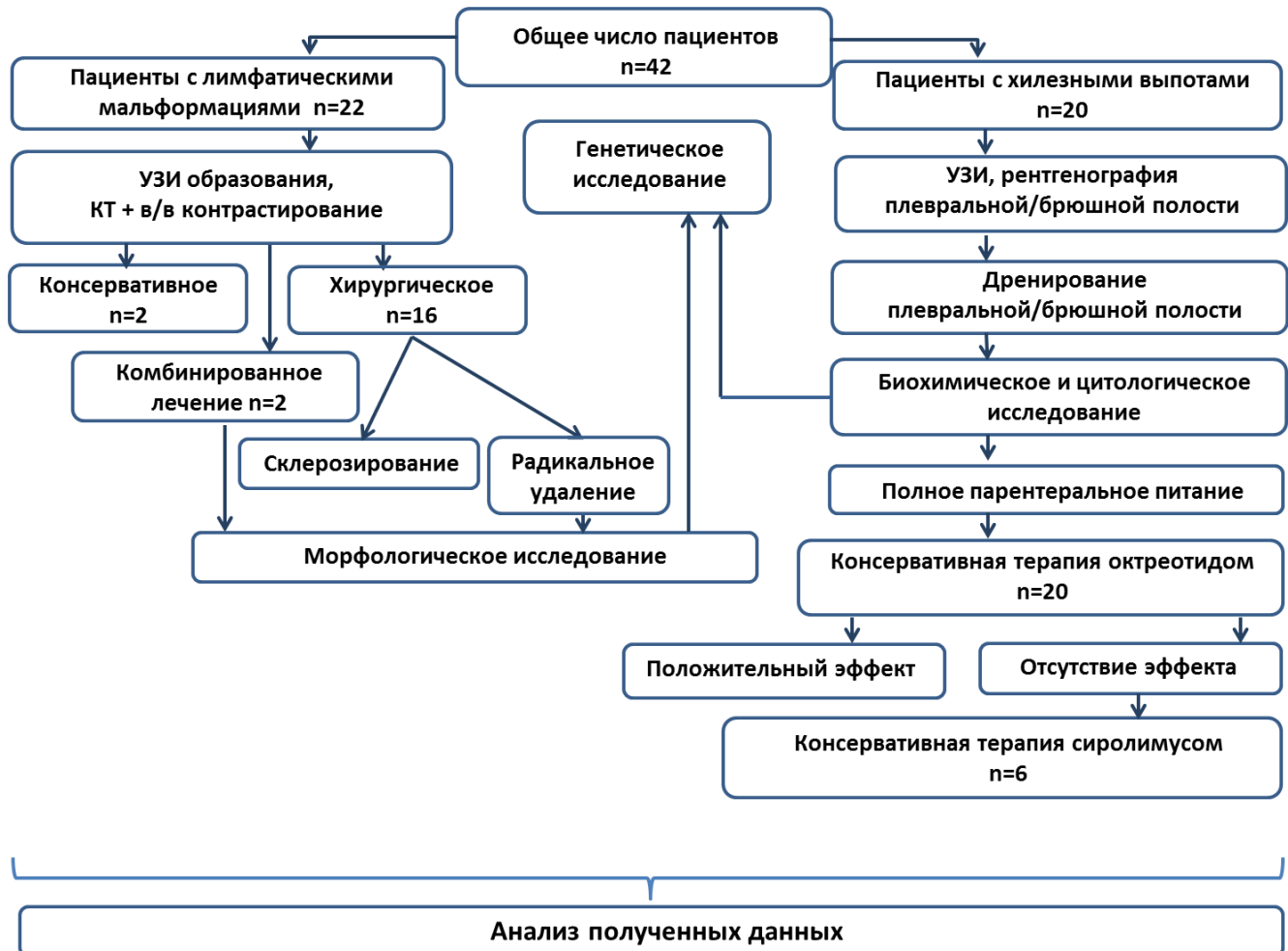


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Первую группу составили 22 пациента с простыми (макрокистозными и микрокистозными) лимфатическими мальформациями различной локализации. В данной группе проводилась

разработка показаний к выбору метода лечения кистозных лимфатических мальформаций у новорожденных и детей грудного возраста.

В группу пациентов с хилезным выпотом вошли 20 пациентов с явлениями хилоперитонеума и хилоторакса, госпитализированных в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста в период с октября 2017 года по август 2024 года. В данной группе проводилась разработка алгоритма применения консервативной терапии, показаний к назначению иммуносупрессивной терапии сиролимусом.

Пациентам обеих групп проводилось молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации в гене, кодирующем альфа субъединицу фосфотидил-инозитол-3-киназы и максимально раннего обнаружения пациентов с расстройствами спектра синдромов избыточного роста.

Критерии включения:

1. Возраст пациентов с рождения до 1 года
2. Наличие кистозной лимфатической мальформации или хилезного выпота
3. Письменное информированное согласие родителей или законного представителя пациента.

Критерии невключения:

1. Отказ родителей или законного представителя пациента от участия в исследовании.

Большую часть больных составили пациенты в возрасте до 3 месяцев (таблица 1), в группе пациентов с лимфатическими мальформациями 71% (n=15), в группе пациентов с хилезным выпотом 70% (n=12). Для пациентов с хилезным выпотом возникновение клинических проявлений до возраста 3 месяцев является одним из критериев врожденного характера процесса вне зависимости от наличия оперативного вмешательства в анамнезе. В обеих группах отмечено незначительное преобладание мальчиков, 54,5% (n=12) в группе пациентов с лимфатическими мальформациями и 55% (n=11) в группе пациентов с хилезным выпотом.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту

Возраст на момент проведения операции	Группа пациентов с лимфатическими мальформациями (n=22)		Группа пациентов с хилезным выпотом (n=20)	
	n	%	n	%
От 0 до 3 месяцев	16	72,7	14	70,0
От 3 до 6 месяцев	4	18,2	5	25,0
От 6 до 12 месяцев	2	9,1	1	5,0

В таблице 2 приведены данные о распределении пациентов в зависимости от локализации лимфатической мальформации. Поражение одной анатомической области встречается в 77,5% случаев (n=17), реже вовлеченными в процесс оказывается две и более анатомических областей

(22,5%, n=5), при этом вовлеченными в патологический процесс оказываются в основном челюстно-лицевая область и шея. Наиболее частыми в нашем исследовании явились образования, исходящие из брыжейки кишки (32,5%, n=7).

Таблица 2. Распределение пациентов с кистозными формами лимфатических мальформаций по локализации процесса

Количество пораженных анатомических областей	Локализация процесса	Количество (n=22)			
		n	n всего	%	% всего
Поражение одной анатомической области	Челюстно-лицевая область	2	17	9,0	77,5
	Область шеи	4		18,0	
	Подмышечная область	2		9,0	
	Брыжейка кишки	7		32,5	
	Забрюшинное пространство	2		9,0	
Поражение более одной анатомической области	Область шеи + подмышечная область	1	5	4,5	22,5
	Челюстно-лицевая область + область шеи	2		9,0	
	Область шеи + средостение	1		4,5	
	Верхние конечности +туловище	1		4,5	

В группе пациентов с хилезным выпотом развитие хилоперитонеума отмечено в 13 случаях (65%) и развитие хилоторакса в 7 случаях (35%). Большинство пациентов с хилотораксом имели в анамнезе оперативное вмешательство (n=6), пациенты с хилоперитонеумом в 7 случаях имели в анамнезе оперативное вмешательство, у 6 пациентов оперативных вмешательств до возникновения хилезного выпота не проводилось.

Согласно данным гестационного возраста большая часть пациентов были доношенными, однако, это не позволяет с уверенностью исключить наличие хилезного выпота, связанного с незрелостью лимфатической системы.

Таблица 3. Показатели возраста и послеоперационных суток на момент возникновения хилезного выпота

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	n	min	max
Возраст (сут)	33	8 – 123	20	0	347
Сутки после операции	12	8 – 16	13	3	22

Также далеко не у всех пациентов можно было выявить взаимосвязь развития лимфореи с проведением оперативного вмешательства, учитывая послеоперационные сутки и локализацию (таблица 3). Исходя из возраста пациентов на момент возникновения хилезного выпота, наличия или отсутствия оперативного вмешательства в анамнезе и послеоперационных суток, в 85% (n=17) хилезный выпот был расценен как первичный.

Всем пациентам на диагностическом этапе выполнялся стандартный набор лабораторных исследований, ультразвуковое исследование, рентгенография, пациентам с объемными

образованиями дополнительно исследовался уровень онкомаркеров, проводилась компьютерная томография с контрастированием.

В исследовании использовались стандартные методики склерозирования крупнокистозных лимфатических мальформаций (выполнено 7 пациентам с поверхностно расположенными лимфатическими мальформациями), радикального удаления и резекции объемных образований (выполнено у 13 пациентов, двум пациентам проведено оперативное вмешательство отсроченно после проведения склерозирования). Первичное назначение консервативной терапии (n=2) в стартовой дозировке 0,1 мг/с в два приема с постепенным титрованием до достижения концентрации препарата в плазме крови 10-15 нг/мл.

На фоне лимфореи пациентам назначалась энтеральная пауза, парентеральное питание по физиологическим потребностям в соответствии со стандартными возрастными рекомендациями. Восстановление энтеральной нагрузки после купирования лимфореи проводилось постепенно за счет специализированной молочной смеси с пониженным содержанием длинноцепочечных триглицеридов и повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проведен с использованием программы StatTech v. 4.6.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные данные оценены на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, описаны с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), граница 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные показатели описаны с использованием медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнено с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов

выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Оценка функции эффективности терапии проводилась по методу Каплана-Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ лечения пациентов с лимфатическими мальформациями

В группе пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями наиболее часто встречались крупнокистозные формы. При оценке показателей общего и биохимического анализа крови было выявлено, что объем образования, соответственно патологические потери в полость образования, существенно влияют только на показатели альбумина у новорожденных (таблица 4).

Таблица 4. Анализ лабораторных показателей в зависимости от объема мальформации

Показатели	Категории	Объем образования (см ³ =мл)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Уровень гемоглобина	Нормальный уровень гемоглобина	31,00	18,20 – 119,70	9	0,064
	Анемия	282,30	58,60 – 316,00	7	
Уровень лейкоцитов	Лейкопения	251,45	83,57 – 299,62	6	0,205
	Нормальный уровень лейкоцитов	31,00	24,00 – 58,60	7	
	Лейкоцитоз	119,70	63,05 – 223,15	3	
Уровень альбумина	Нормальный уровень альбумина	24,00	15,70 – 90,98	8	0,016*
	Гипоальбуминемия	251,45	37,38 – 310,70	8	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Выбор метода лечения зависел от расположения, характера лимфатической мальформации, объема поражения. Практически всем пациентам данной группы, вошедшим в наше исследование, выполнены оперативные вмешательства (n=20), лишь 2 пациентам стартово была назначена консервативная терапия в связи с невозможностью выполнения операции в силу распространённости поражения.

Таблица 5. Наличие осложнений в зависимости от локализации процесса

Локализация мальформации	n (%)
Область шеи и средостение	1 (12,5)
Брюшная полость	6 (75)
Забрюшинное пространство	1 (12,5)

У 40% пациентов (n=8) в предоперационном периоде отмечалось развитие осложнений в результате сдавления жизненно важных органов объемным образованием в виде дыхательной недостаточности, частичной кишечной непроходимости, пароксизмальной тахикардии (таблица 5).

В основном к развитию осложнений приводили крупнокистозные образования (n=6, 75%). Одноэтапное хирургическое лечение проведено 85% пациентов (n=17), 15% пациентов потребовалось двухэтапное лечение (n=3). У двух пациентов выявлены рецидивы в отдаленные сроки после проведенного оперативного вмешательства, данным пациентам на основании проведенного молекулярно-генетического исследования и выявленных клинических признаков расстройств спектра синдромов избыточного роста установлен диагноз CLOVES-синдром. В остальных случаях рецидивов за период наблюдения не выявлено. После проведенного удаления образования в 5 (35,7%) случаях выявлены осложнения в виде послеоперационной лимфореи, в 9 случаях после проведенного оперативного лечения осложнений не отмечалось (таблица 6).

Таблица 6. Распределение пациентов в зависимости от локализации удаленного образования, послеоперационной лимфореи и характера мальформации.

Локализация	n (%)	П/о лимфорея n (%)	Характер мальформации		
			Мелкокистозная n (%)	Смешанная n (%)	Крупнокистозная n (%)
Область шеи	4 (28,6)	-	-	-	-
Подмышечная область	1 (7,1)	1 (20)	-	1 (20)	-
Брюшная полость	7 (50)	4 (80)	2 (40)	-	2 (40)
Забрюшинное пространство	2 (14,3)	-	-	-	-

С целью купирования лимфореи на первом этапе проводилось назначение консервативной терапии синтетическим аналогом соматостатина октреотидом. В 4 (80%) случаях данная терапия была эффективна, купирование лимфореи достигалось на 3-4 сутки, в 1 случае в виду отсутствия положительной динамики назначена иммуносупрессивная терапия сиролимусом, купирование лимфореи достигнуто на эффектом на 6 сутки.

Предположение о влиянии характера и объема образования на вероятность развития послеоперационной лимфореи не выявило статистической значимости (p>0,05) (таблицы 7 и 8, рисунок 2).

Таблица 7. Анализ влияния объема образования на развитие послеоперационной лимфореи

Категории	Объем образования V			p
	Me	Q1 – Q3	n	
Отсутствие осложнений	56,20	30,10 – 249,40	6	0,439
Послеоперационная лимфорея	220,60	170,15 – 251,45	3	

Таблица 8. Анализ влияния характера мальформации на развитие послеоперационной лимфореи

Категории	Характер мальформации			p
	Мелкокистозная	Крупнокистозная	Смешанная	
Отсутствие осложнений	2 (50,0)	10 (76,9)	1 (50,0)	0,502
Послеоперационная лимфорея	2 (50,0)	3 (23,1)	1 (50,0)	

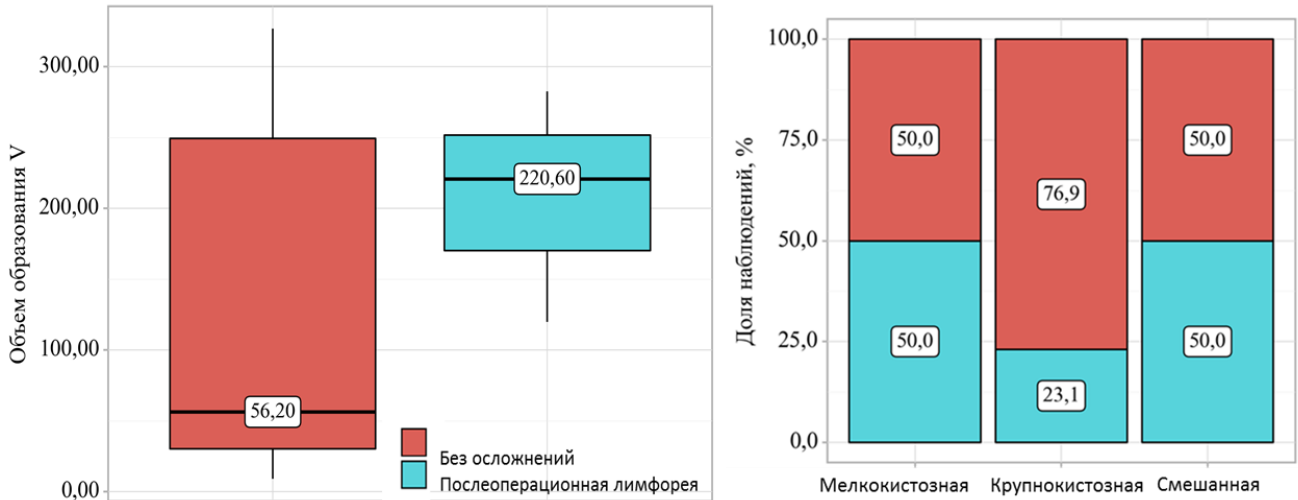


Рисунок 2. Влияние характера и объема мальформации на риск развития послеоперационной лимфомы

Молекулярно-генетическое исследование с целью верификации мутации PIK3CA, выполненное 14 пациентам, показало наличие искомой мутации в 85,7%. Анализ точек мутации показал (рисунок 3), что для кистозных лимфатических мальформаций характерна наиболее часто встречающаяся мутация E545K, ее наличие выявлено в 9 случаях (75%), в двух случаях (16,7%) отмечена мутация в точке E542K, в одном случае (8,3%) Q546R.

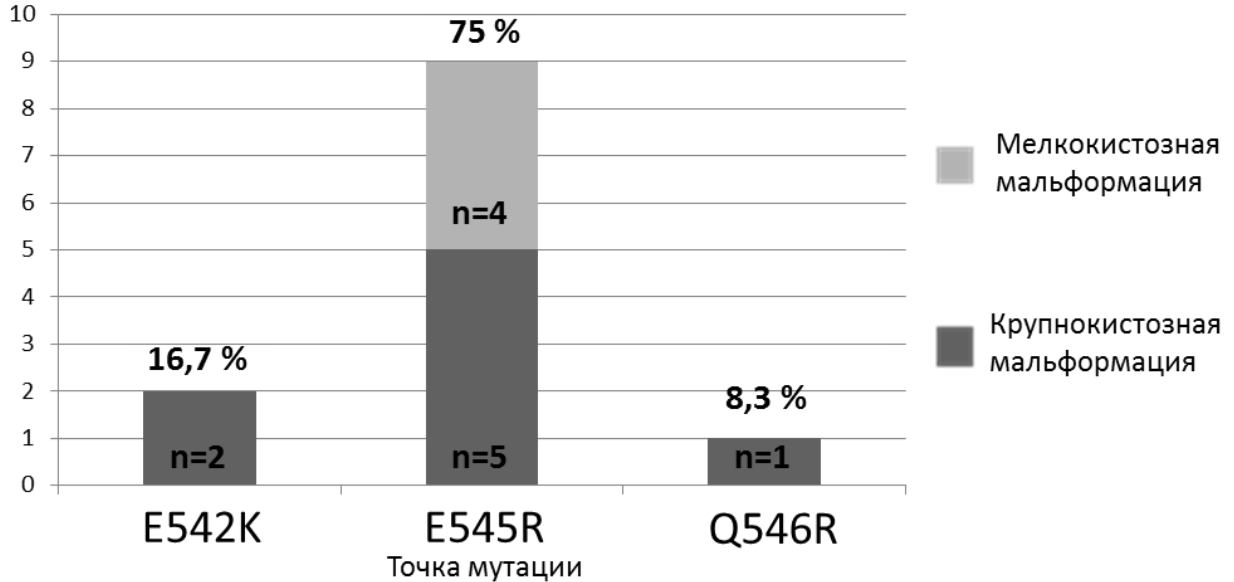


Рисунок 3. Распределение по точкам мутации

Мутация PIK3CA в точке E545R с одинаковой частотой встречается в крупно- и мелкокистозной мальформации. Двум пациентам (9%) по совокупности клинических проявлений был выставлен диагноз CLOVES-синдром, у обоих пациентов определены мутации в «горячих точках».

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм ведения пациентов периода новорожденности и грудного возраста с кистозными лимфатическими мальформациями (рисунок 4).

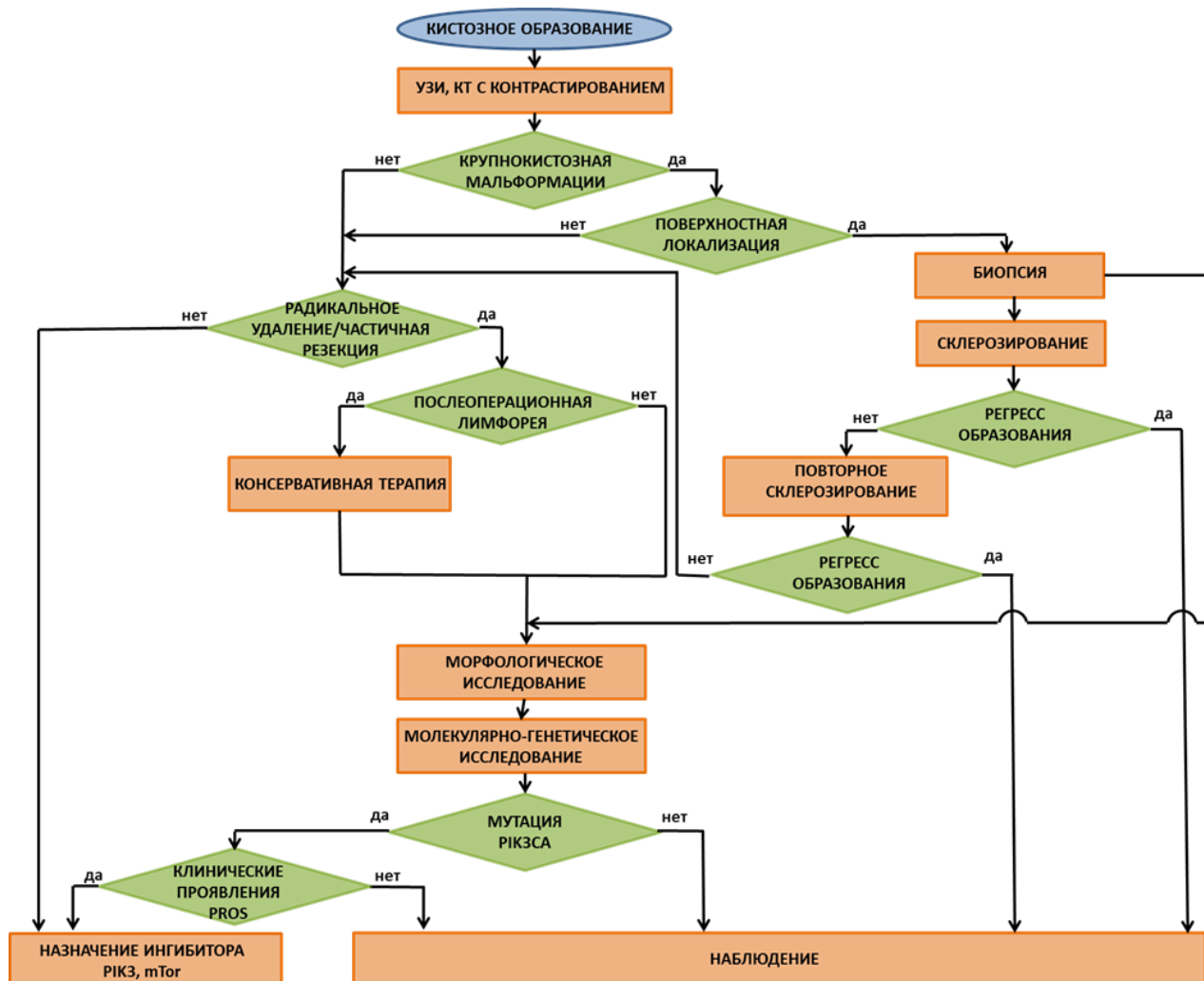


Рисунок 4. Алгоритм ведения пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями

При поверхностном расположении крупнокистозной мальформации доступном для применения малоинвазивных способов мы считаем целесообразным использование склерозирования, наиболее эффективного и безопасного метода. Лишь в случае отсутствия регресса образования после повторных процедур склерозирования показано удаление или резекция образования, дополнительное назначение консервативной терапии. При мелкокистозном характере образования или при отсутствии возможности выполнения склерозирования методом выбора является удаление/резекция ткани мальформации с обязательным последующим морфологическим, иммуногистохимическим исследованием. Проведение молекулярно-генетического исследования показано всем пациентам с лимфатическими мальформациями периода новорожденности и грудного возраста для своевременного назначения таргетной терапии в случае выявления расстройств спектра синдромов избыточного роста (PROS). При отсутствии

рецидивов и проявлений спектра синдромов избыточного роста можно констатировать выздоровление.

Несмотря на общую тенденцию смещения выбора метода в сторону консервативной терапии, для детей грудного возраста хирургическое лечение все-таки остается основным. Консервативная терапия может быть назначена только при отсутствии риска развития жизнеугрожающих осложнений и в случае невозможности проведения оперативного вмешательства.

Группу пациентов с хилезным выпотом (хилотораксом в 7 (35%) случаях и хилоперитонеумом в 13 (65%) случаях) составили 20 человек. При исследовании антропометрических данных не удалось установить статистически значимых различий среди пациентов с первичным и вторичным хилезным выпотом ($p > 0,05$). Всем пациентам было выполнено дренирование соответствующей полости по стандартной методике, назначено парентеральное питание по физиологическим потребностям и консервативная терапия октреотидом. На рисунке 5 представлена динамика процесса у пациентов, у которых терапия октреотидом была эффективна (рисунок 5А) и неэффективна (5Б).

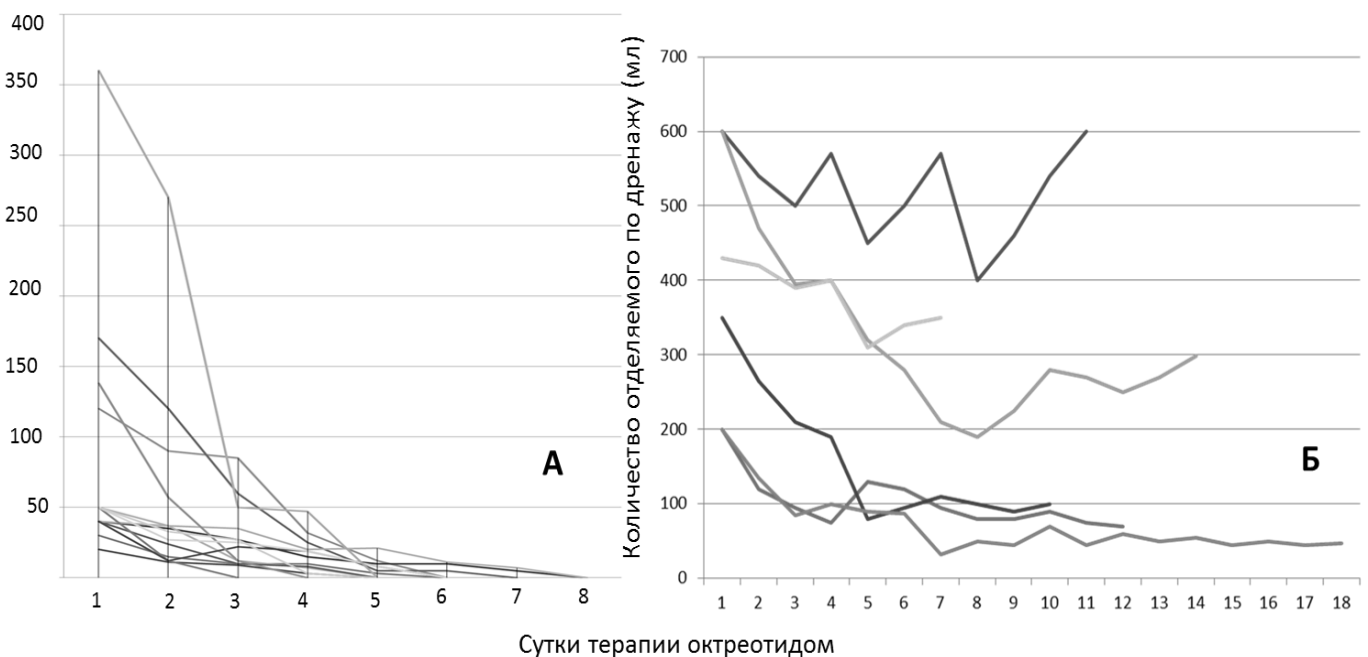


Рисунок 5. Динамика посуточного количества хилезного отделяемого (мл) по дренажу у пациентов, у которых терапия октреотидом была эффективна (А) и неэффективна (Б).

Терапия октреотидом в нашем исследовании была эффективна в 70% случаев ($n=14$), отсутствие эффекта от терапии не отмечалось в наиболее тяжелых случаях, при наличии максимальных патологических потерь. Анализ ряда показателей выявил, что статистически значимым предиктором неэффективности терапии октреотидом может являться количество отделяемого по дренажу в пересчете на килограмм массы тела.

Таблица 9. Влияние количества хилезной жидкости на эффект от терапии октреотидом

Показатель	Эффект от терапии октреотидом	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q1 – Q3	n	p
Цитоз (10х9/л)	Нет	8,50	3,00 – 18,12	6	0,564
	Да	8,43	1,40 – 11,21	14	
Лимфоциты (%)	Нет	81,42 ± 12,24	68,57 – 94,26	6	0,788
	Да	82,81 ± 9,63	77,25 – 88,37	14	
Триглицериды (ммоль/л)	Нет	13,32	3,05 – 22,95	6	0,458
	Да	1,91	1,20 – 4,13	14	
Количество отделяемого (мл/кг)	Нет	76	56 – 107	6	< 0,001*
	Да	17	12 – 26	14	
Максимальное количество отделяемого (мл/сут)	Нет	390	238 – 558	6	0,001*
	Да	50	40 – 102	14	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе влияния количества отделяемого в пересчете на килограмм массы тела, максимального количества отделяемого на эффект от терапии октреотидом, были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемые методы: *U*-критерий Манна–Уитни) (таблица 9 и рисунок 6).

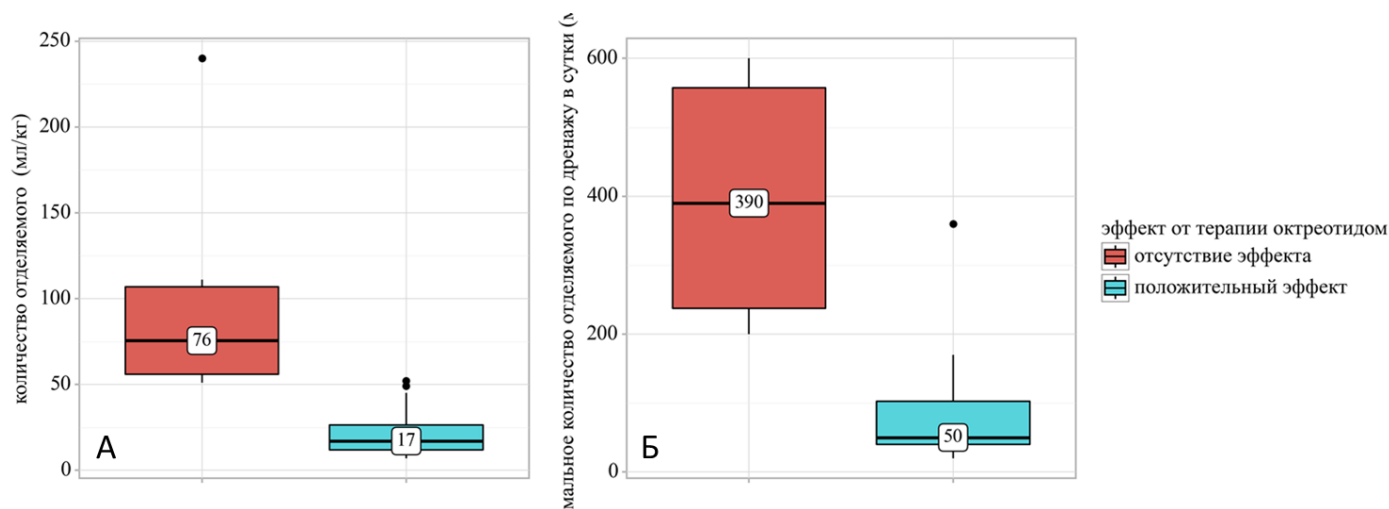


Рисунок 6. Анализ зависимости получения эффекта от терапии октреотидом от суточного количества отделяемого по дренажу в пересчете на килограмм массы тела (А), максимального количества отделяемого (Б).

Таким образом, установлено, что количество хилезного отделяемого у пациентов, у которых терапия была эффективна существенно ниже, по сравнению с пациентами, которые при назначении стартовой терапии не имели в итоге стойкой тенденции к снижению количество отделяемого.

При оценке зависимости вероятности наличия эффекта от терапии октреотидом от суточного количества отделяемого на килограмм массы тела с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 7).

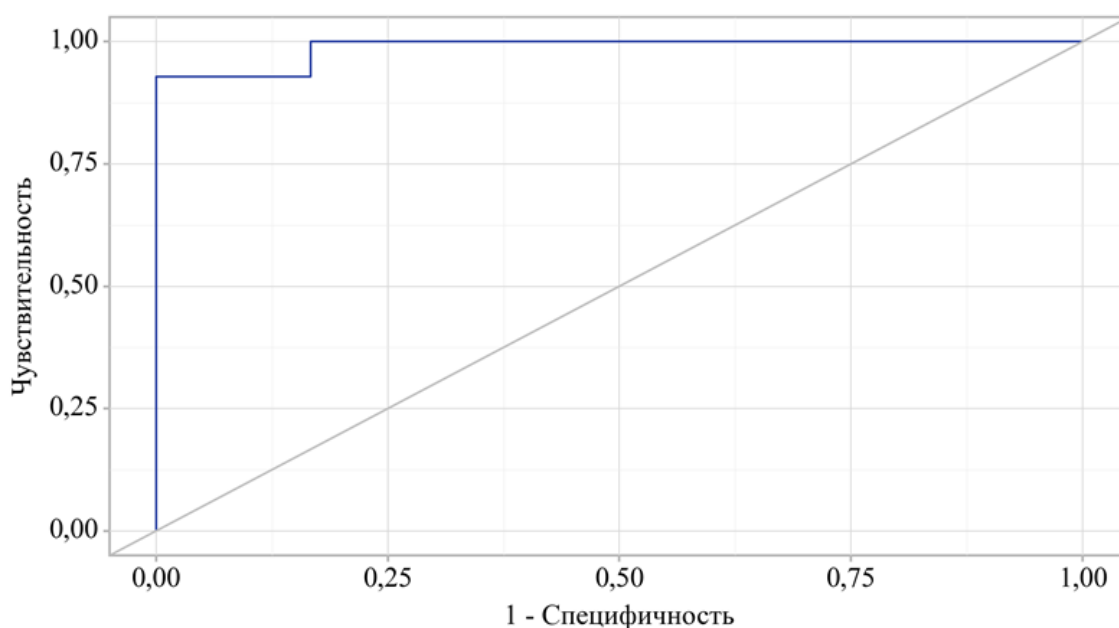


Рисунок 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности эффекта терапии октреотидом от количества отделяемого на килограмм массы тела

Площадь под ROC-кривой составила $0,988 \pm 0,032$ с 95% ДИ: 0,924 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таблица 10. Пороговые значения количества отделяемого

Пороговое значение	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
95	100,0	50,0	82,4	100,0
56	100,0	83,3	93,3	100,0
52	92,9	83,3	92,9	83,3
51	92,9	100,0	100,0	85,7
18	57,1	100,0	100,0	50,0

Пороговое значение количества отделяемого в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 51 мл/кг согласно таблице 10. Положительный эффект от терапии октреотидом прогнозировался при значении количества отделяемого ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 92,9% и 100,0%, соответственно, что продемонстрировано на рисунке 8.

Согласно полученным данным количество отделяемого в перерасчете на килограмм массы тела можно считать прогностическим признаком получения эффекта от терапии октреотидом, в соответствии с проведенным анализом количество отделяемого более 50 мл/кг будет являться неблагоприятным прогностическим признаком.

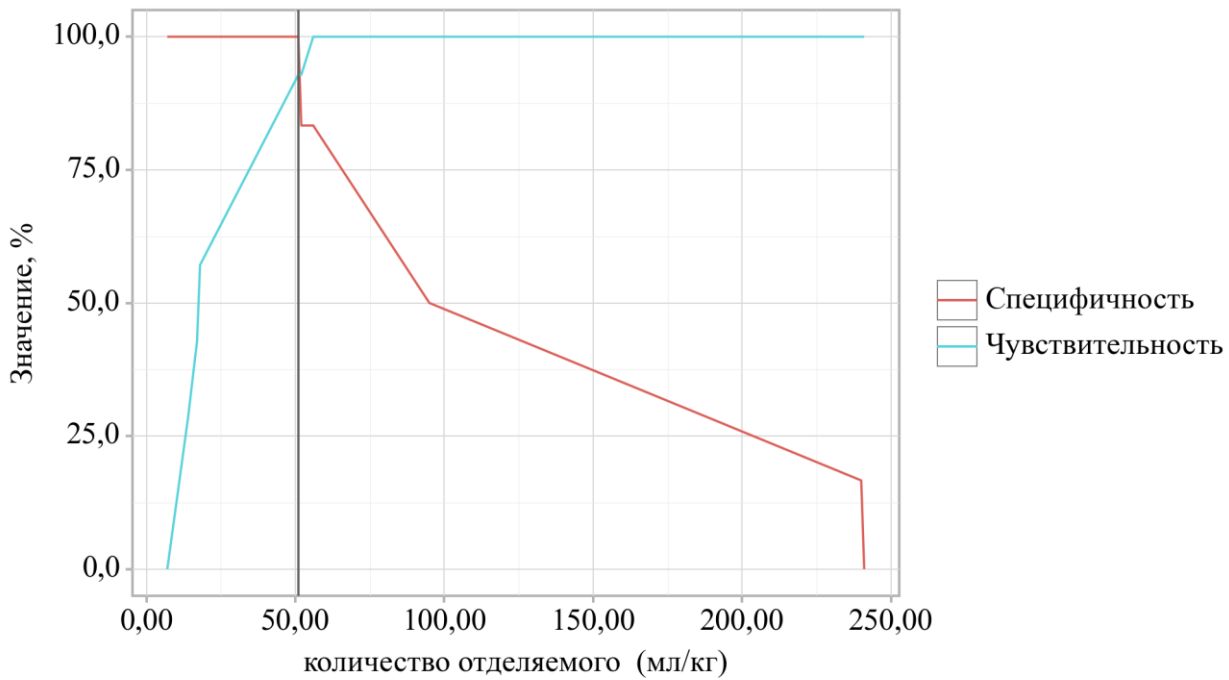


Рисунок 8. Анализ чувствительности и специфичности предиктора в зависимости от пороговых значений количества отделяемого на кг массы тела.

Пациентам в данной группе также проводилось генетическое исследование направленной на поиск мутации PK3CA, в качестве материала использовалась хилезная жидкость. Выполнено исследование 8 (40%) пациентам, остальным пациентам провести исследование не удалось в силу отсутствия возможности получения материала ретроспективно, материалом для исследования служила хилезная жидкость. Выявить наличие искомой мутации не удалось. Мы считаем, что полученные нами отрицательные результаты не следует считать вполне достоверными, поскольку исследованная хилезная жидкость содержит в основном лимфоциты, не принадлежащие пораженной ткани. Для получения корректных данных необходим материал, клетки которого потенциально содержат в себе мутацию, в данном случае это лимфэндотелиальные клетки. Таким образом, необходимо рассмотрение вопроса о возможности выделения из дренажной жидкости лимфэндотелиальных клеток и избирательное их культивирование для молекулярно-генетического исследования.

Отсутствие надежного эффекта от консервативной терапии октреотидом обусловило поиск других вариантов купирования хилезного выпота. В этой связи был принят за основу успешный опыт применения сиролимуса в лечении сосудистых аномалий, в том числе лимфатических мальформаций кистозного типа, позволивший предположить получение положительных результатов от использования сиролимуса в случае возникновения хилезного выпота. В зарубежных литературных источниках есть единичные упоминания об успешном применении иммуносупрессивной терапии при хилезном выпоте у новорожденных и детей грудного возраста,

в отечественной литературе нет подобных описаний. Препарат назначается в соответствии рекомендациями по дозированию сиролимуса у детей с лимфатическими мальформациями под контролем концентрации препарата в плазме крови. Положительный результат в виде купирования хилезного выпота был достигнут во всех случаях назначения терапии сиролимусом. На этом фоне не было отмечено развития осложнений и побочных эффектов, потребовавших прерывания терапии. Проведенная работа и статистический анализ данных позволил разработать схему лечения пациентов с хилезным выпотом периода новорожденности и грудного возраста. Схема представлена на рисунке 9.

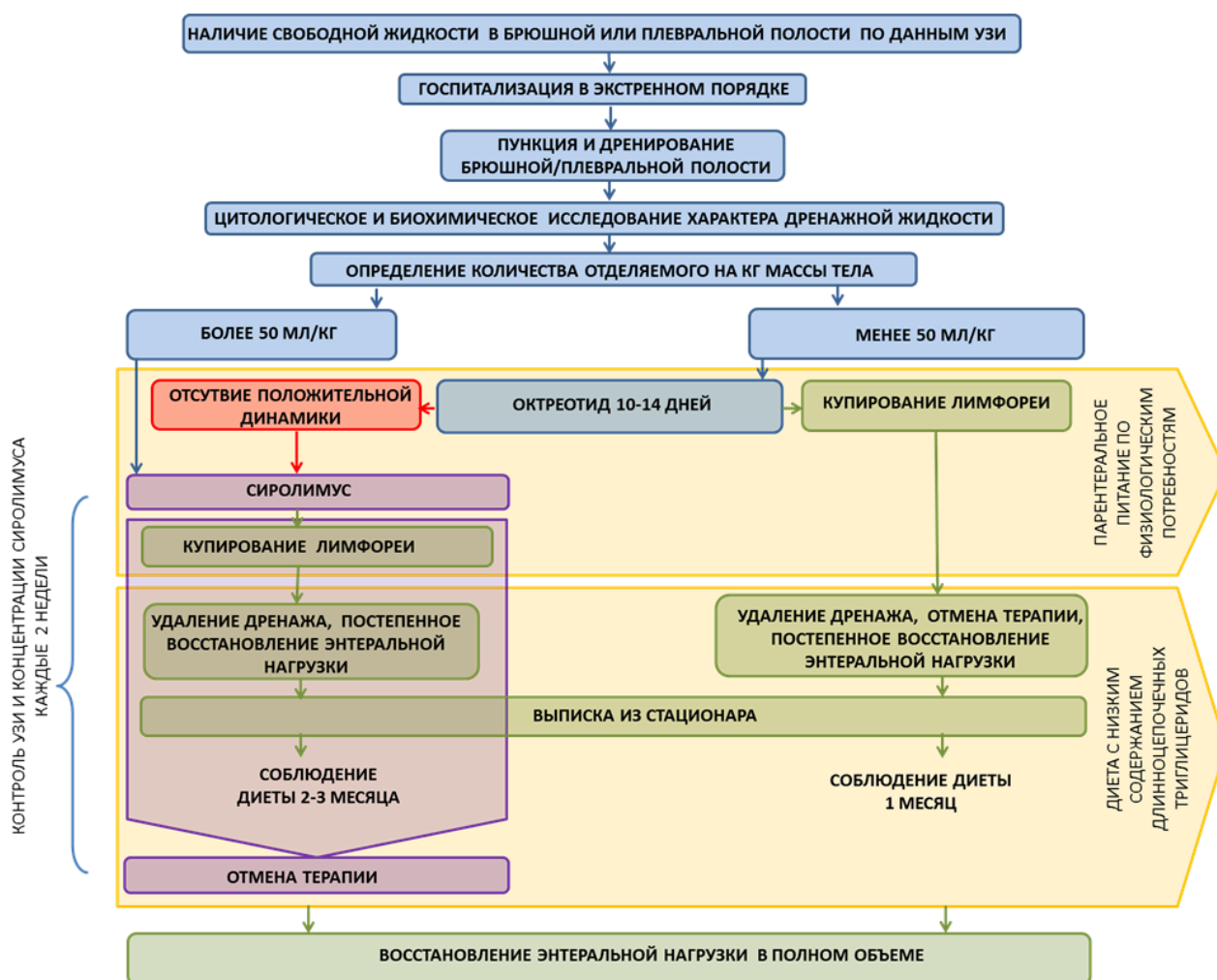


Рисунок 9. Схема лечения пациентов с хилезным выпотом

Таким образом, результатом проведенного исследования явилась разработка и внедрение в клиническую практику алгоритма лечения пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями периода новорожденности и грудного возраста. Впервые в России применена иммуносупрессивная терапия при хилезном выпоте у новорожденных и детей грудного возраста, проведена оценка результатов лечения и разработана схема лечения пациентов с данной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов лечения новорожденных и детей грудного возраста с кистозными лимфатическими мальформациями показал, что в настоящее время хирургическое лечение является основным (72,7%), а своевременное выявление мутации R1K3CA позволило среди оперированных пациентов в 21,4% случаев назначить таргетную терапию и снизить риск рецидивов лимфатической мальформации и осложнений спектра синдромов избыточного роста.

2. Соблюдение разработанного алгоритма ведения пациентов с лимфатическими мальформациями позволило персонализировать тактику ведения и обосновать выбор вида лечения – оперативное, консервативное или комбинированное у пациентов периода новорожденности и грудного возраста.

3. Первичное назначение консервативной терапии сиролимусом показано при обширных лимфатических поражениях, затрагивающих несколько анатомических областей (9,1%). Комбинированное лечение проводится в случаях отсутствия радикального эффекта от хирургического лечения (18,2%). Терапия ингибитором фосфотидил-инозитол-3-киназы является вспомогательным компонентом хирургического лечения в периоде новорожденности и у детей грудного возраста.

4. Применение нового метода терапии хилезного выпота показало эффективность в 100% случаев отсутствия положительного результата от стартовой терапии синтетическим аналогом соматостатина (октреотидом). Соблюдение разработанной схемы позволяет дифференцировать пациентов, которым требуется первичное назначение консервативной антипролиферативной терапии сиролимусом. Количество хилезного отделяемого более 50 мл/кг/сут является статистически значимым предиктором неэффективности терапии синтетическим аналогом соматостатина (октреотидом) ($p < 0,05$).

5. У пациентов с лимфатическими мальформациями встречаемость мутации R1K3CA составила 85,7%, из них 78,6 % приходится на тип мутации E545K, являющейся наиболее частой для лимфатических мальформаций. Молекулярно-генетическое исследование хилезной жидкости у пациентов с хилоперитонеумом и хилотораксом не позволяет достоверно выявить мутацию R1K3CA.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам периода новорожденности с кистозными лимфатическими мальформациями и высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений показано оперативное лечение с обязательным молекулярно-генетическим исследованием ткани удаленного образования на наличие мутации R1K3CA.

2. При получении положительного результата генетического исследования, пациент должен быть направлен на консультацию к детскому онкологу, так как при выявлении

клинических проявлений спектра синдромов избыточного роста показано назначение таргетной терапии.

3. При возникновении в послеоперационном периоде лимфореи терапией первой линии является назначение синтетического аналога соматостатина – октреотида.

4. При хилоперитонеуме/хилотораксе получение отделяемого в количестве менее 50 мл/кг/сут является показанием к назначению октреотида, при получении хилезного отделяемого в количестве более 50 мл/кг/сут показано назначение иммуносупрессивной терапии сиролимусом, длительность терапии октреотидом более 10 дней при отсутствии тенденции к снижению суточного объема отделяемого является нецелесообразной.

5. При возобновлении энтеральной нагрузки пациентам с хилезным выпотом необходимо соблюдать диету, исключающую прием жиров в течение последующих 1-3 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Хагуров Р.А., Александров А.В., Рыбченко В.В., Баязитов Р.Р., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю., Наковкин О.Н., Сулавко М.А. Эффективность применения сиролимуса в лечении детей с сосудистыми мальформациями. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020;10(3):179

2. Баязитов Р.Р., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю., Наковкин О.Н., Сулавко М.А., Хагуров Р.А., Александров А.В., Рыбченко В.В., Шумихин В.С., Петрова Л.В. Эффективность применения сиролимуса в лечении детей с синдромом Казабах-Мерритт. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020;10(3):30

3. Гурская А.С., Наковкин О.Н., Фисенко А.П., Баязитов Р.Р., Ахмедова Д.М., Карнута И.В., Щукина А.А., Петрова Н.В., Скворцова В.А., Сулавко М.А., Екимовская Е.В. Успешный опыт иммуносупрессивной терапии новорожденного ребёнка с врожденным хилоперитонеумом и множественными пороками развития. Российский педиатрический журнал. 2022; 25(5): 321–325.

4. Гурская А.С., Наковкин О.Н., Баязитов Р.Р., Сулавко М.А., Ахмедова Д.М., Карнута И.В., Екимовская Е.В., Клепикова А.А. Опыт применения октреотида и рапамицина в лечении хилоперитонеума и хилоторакса у детей. Российский педиатрический журнал. 2023; 26(3):26

5. Гурская А.С., Сулавко М.А., Баязитов Р.Р., Екимовская Е.В., Наковкин О.Н., Карнута И.В., Клепикова А.А., Сагоян Г.Б., Хагуров Р.А., Фисенко А.П. Диагностика и лечение лимфатических мальформаций: опыт хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста. Российский педиатрический журнал. 2023; 26(4): 242–251.

6. Сулавко М.А., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Наковкин О.Н., Хагуров Р.А., Сагоян Г.Б., Ахмедова Д.М., Карнута И.В., Екимовская Е.В., Клепикова А.А. Опыт хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста в лечении лимфатических мальформаций. Российский

вестник детской хирургии, материалы анестезиологии и реаниматологии IX Форум детских хирургов России. 2023;(13): 168

7. Сулавко М.А., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю., Сагоян Г.Б., Баязитов Р.Р., Екимовская Е.В., Карнута И.В., Клепикова А.А. Опыт применения иммуносупрессивной терапии при хилезных выпотах у новорожденных и детей грудного возраста. IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023». Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2023;10(4):29

8. Гурская А.С., Сулавко М.А., Баязитов Р.Р., Карнута И.В., Екимовская Е.В., Наковкин О.Н., Ахмедова Д.М., Клепикова А.А., Хагуров Р.А., Петрова Н.В., Скворцова В.А. Опыт использования аналога соматостатина и иммуносупрессивной терапии в лечении сложных форм хилоперитонеума и хилоторакса у новорожденных и детей грудного возраста. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023;22(3): 121-129.

9. Гурская А.С., Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Наковкин О.Н., Баязитов Р.Р., Екимовская Е.В., Сулавко М.А., Ахмедова Д.М., Клепикова А.А., Карнута И.В. Синдром избыточного роста, связанный с мутацией в гене PIK3CA, у детей. Российский педиатрический журнал. 2023; 26(3):26

10. Гурская А.С., Сулавко М.А., Дьяконова Е.Ю., Баязитов Р.Р., Наковкин О.Н., Екимовская Е.В., Карнута И.В., Клепикова А.А., Хагуров Р.А., Сагоян Г.Б. Диагностика и лечение лимфатических аномалий в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Новый день в медицине. 2023;10 (60):786-791.

11. Сулавко М.А., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю., Вершинина М.Г. Диагностика и лечение лимфатических мальформаций и хилезных выпотов у новорожденных и детей грудного возраста. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024;1:28–32.

12. Gurskaya A., Sulavko M, Ekimovskaya E Bayazitov R, Nakovkin O., Karnuta I, Klepikova A., Akhmedova D., Hagurov R., Sagoyan G., Dyakonova Y., Fisenko A. Somatostatin analog (octreotide) and sirolimus immunosuppressive therapy in the treatment of chyloperitoneum and chylothorax in newborns and infants. Journal of Neonatal Surgery. 2024;13:Page ID: 3. DOI:10.47338/jns.v13.1240

13. Гурская А.С., Зоркин С.Н., Дьяконова Е.Ю., Баязитов Р.Р., Наковкин О.Н., Екимовская Е.В., Сулавко М.А., Карнута И.В., Клепикова А.А., Вершинина М.Г., Пилюян Ф.С. Опыт сочетанного применения хирургического лечения и таргетной терапии у ребенка с CLOVES-синдромом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 4: 127–130.

14. Gurskaya A., Sulavko M., Zorkin S., Baiazitov R., Ekimovskaya E., Nakovkin O., Karnuta I., Klepikova A., Akhmedova D., Hagurov R., Sagoyan G., Dyakonova Y. Somatostatin

analogue (octreotide) and sirolimus immunosuppressive therapy in treatment of chyloperitoneum and chylothorax in newborns and infants. Abstractbook 25th EUPSA congress, 2024, p131

15. Сулавко М.А., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю., Зоркин С.Н. Иммуносупрессивная терапия сложных форм хилоторакса и хилоперитонеума у новорождённых и детей грудного возраста. Российский педиатрический журнал. 2024; 27(3): 61

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PIK3CA – ген, кодирующий субъединицу альфа фосфотидил-инозитол-3-киназы

PROS – PIK3CA-related overgrowth spectrum (PIK3CA – связанный спектр синдромов избыточного роста)

CLOVES-синдром (OMIM#612918) – Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal anomalies –