

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Дьяконова Елена Юрьевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Определение	13
1.2 История изучения лимфатической системы	14
1.3 Строение лимфатических сосудов.....	15
1.4 Эмбриогенез лимфатических сосудов	18
1.5 Классификации лимфатических мальформаций.....	21
1.6 Клиническая картина лимфатических мальформаций	25
1.7 Гистологическая характеристика	29
1.8 Современные представления об этиологии и патогенезе лимфатических мальформаций.....	30
1.9 Диагностика	34
1.10 Лечение лимфатических мальформаций и хилезных выпотов	36
1.10.1 Хирургические методы лечения кистозных лимфатических мальформаций.....	37
1.10.2 Консервативная терапия лимфатических мальформаций.....	40
1.10.3 Лечение хилезных выпотов	41
ГЛАВА 2 (МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ).....	46
2.1 Дизайн исследования	46
2.2 Общая характеристика пациентов.....	48
2.3 Методы исследования.....	55
2.3.1 Физикальное обследование.....	55
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	56
2.3.3 Инструментальные методы обследований.....	56
2.4 Методы лечения	59
2.4.1 Техника склерозирования крупнокистозной лимфатической мальформации.....	59
2.4.2 Удаление лимфатической мальформации.....	59

2.4.3 Консервативная терапия	60
2.4.4 Особенности питания.....	62
2.5 Статистическая обработка данных.....	62
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С КИСТОЗНЫМИ ЛИМФАТИЧЕСКИМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ.....	63
Клинические примеры.....	74
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ХИЛЕЗНЫМ ВЫПОТОМ, ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ОКТРЕОТИДОМ.....	88
Клинические примеры.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ADAMTS3 – ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 3 – дезинтегриноподобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина типа 1, 3
- АКТ– serine/threonine protein kinase B – серин/треонин протеин киназа B
- ANGPT – angiopoietin – ангиопоэтин
- CCL2 – monocyte chemoattractant protein – моноцитарно-макрофагальный хемокин
- CCBE1 – collagen and calcium binding EGF domains 1– ген, кодирующий коллаген и кальций-связывающий домен EGF.
- GATA2 - GATA binding protein 2 - GATA-связывающий фактор 2 транскрипции, регулирующий экспрессию генов
- ISSVA – international society for the study of vascular anomalies (международное общество по изучению сосудистых аномалий)
- FOXC2 – forkhead box protein C2 – ген, кодирующий белок C2 с раздвоенной головкой
- mTOR – mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина млекопитающих
- PIK3CA – ген, кодирующий субъединицу альфа фосфотидил-инозитол-3-киназы
- PROS – PIK3CA-related overgrowth spectrum (PIK3CA – связанный спектр синдромов избыточного роста)
- PROX1 – Prospero homeobox protein 1 – фактор транскрипции, один из ключевых регуляторных белков, участвующих в формировании лимфатической системы
- TIE2 – receptor tyrosine kinase – ген, кодирующий рецептор тирозинкиназы
- VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов
- VEGFC – vascular endothelial growth factor C – фактор роста эндотелия сосудов C, способствующий росту лимфатических сосудов и действующий через рецептор 3 фактора роста эндотелия сосудов
- VEGFR3 – vascular endothelial growth factor receptor 3 – рецептор 3 фактора роста эндотелия сосудов

КВМ – капиллярно-венозная мальформация

КЛИМ – капиллярно-лимфатическая мальформация

ЛВМ – лимфатико-венозная мальформация

КЛВМ – капиллярно-лимфатико-венозная мальформация

КАВМ – капиллярно-артерио-венозная мальформация

КЛАВМ – капиллярно-лимфатико-артерио-венозная мальформация

ГЛА – генерализованная лимфатическая аномалия

ЛМ – лимфатическая мальформация

ЛЭК – лимфатическая эндотелиальная клетка

ХП – хилоперитонеум

ХТ – хилоторакс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лимфатические мальформации это патология строения лимфатических сосудов, являющиеся результатом возникающих на этапе эмбриогенеза генетических мутаций [12,46,63,67,72,142]. Пороки развития лимфатических сосудов считаются достаточно редкой патологией, составляющей около 10 - 12% от числа всех сосудистых аномалий, которые в свою очередь встречаются в популяции примерно в 1,2-1,5% [102,114,141]. Клинические проявления лимфатических мальформаций очень разнообразны в силу выраженной мозаичности причинных мутаций. 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 [14,20,24,71,85]. 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 [46]. Применение малоинвазивных методик, таких как склерозирование, является достаточно эффективным, но имеет значительные ограничения, связанные с локализацией процесса, кроме того, применимо преимущественно для крупнокистозных форм.

Обнаружение причинных мутаций послужило стимулом активного поиска консервативных методик, способных эффективно дополнить, а порой и заменить хирургическое вмешательство.

На сегодняшний день не существует алгоритма выбора метода лечения для детей периода новорожденности и грудного возраста. Для пациентов с хилезным выпотом, являющимся одним из тяжелых проявлений

лимфатической мальформации, не разработано эффективных способов лечения [26,27,42,47]. 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 исследования

Патология лимфатической системы имеет достаточно длительную историю изучения [3,15,21,36,55,72], 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 [96]. 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 [14,17,23,31,38,39,46,67,86,95], но нет исследований, направленных на разработку алгоритмов лечения данной патологии с учетом особенностей периода новорожденности. Пациенты грудного возраста с проявлениями патологии лимфатической системы в виде хилезного выпота в различные полости организма являются редкой и крайне сложной группой, для которой на сегодняшний день не разработано эффективных схем лечения [1,5,12,19,22,59,80,83,134].

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 PIK3CA 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 PIK3CA 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 работы

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 исследования 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», 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. Оценку 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 $p < 0,05$.

Основные 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 PIK3CA. У пациентов с хилезным выпотом мутация PIK3CA не выявляется.

4. Детям с хилезным выпотом показана консервативная антипролиферативная терапия сиролимусом 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 «ORPHA-DA. 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ, КЛАССИФИКАЦИИ И ЛЕЧЕНИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ МАЛЬФОРМАЦИЙ И ХИЛЕЗНЫХ ВЫПОТОВ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье: 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.

1.1 Определение

Лимфатические мальформации (ЛМ) - это аномалии в строении лимфатических сосудов, возникающие в процессе эмбриогенеза и являющиеся частью спектра сосудистых мальформаций с медленным потоком [17, 20, 41,52,71,84].

Сосудистые мальформации включают в себя пороки развития капилляров, вен, артерий и лимфатических сосудов. Распространенность сосудистых мальформаций составляет около 1-2,8% в популяции и не зависит от пола и расы [141,142]. Наиболее часто встречаются венозные мальформации ($\approx 50\%$), чуть реже - артериальные и артериовенозные мальформации ($\approx 35\%$). Лимфатические мальформации занимают третье место по распространенности ($\approx 10\%$), и, наконец, наиболее редкими являются комбинированные мальформации ($\approx 5\%$) [17], причем отмечено, что наиболее агрессивные имеют лимфатический компонент [127]. Достоверно оценить распространенность лимфатических мальформаций в настоящий момент трудно, по данным различных авторов она колеблется в пределах от 1:1000 до 1:16 000 живорождений [24,41,57,66,127].

Одним из тяжелых клинических проявлений ЛМ является хилезный выпот – скопление лимфатической жидкости в различных полостях организма, патологическое состояние с высоким процентом летальности, до 30-50% [1].

Частота встречаемости хилезного выпота составляет около 1:15000-20000 живорождений [1,22,26,143,149].

Термин «лимфангиома», ранее использовавшийся для определения данной патологии, в настоящее время не применяется. Однако в литературе до настоящего времени встречаются устаревшие термины, в частности: «лимфангиома», «хилезная киста», «хилангиома», «лимфоциста», «кистозная гигрома» и другие, что затрудняет статистический учет естественного течения заболевания, эффективности различных методов лечения и исходов [8,41]. Согласно проведенному в 2009 году анализу англоязычных литературных источников выявлено значительное количество некорректного употребления терминов относительно сосудистых аномалий, что приводит к диагностическим ошибкам и зачастую к неадекватному лечению.

1.2 История изучения лимфатической системы

Первые упоминания об анатомических образованиях, содержащих бесцветную жидкость, найдены в работах Гиппократ, Аристотеля и Эрасистрата. Однако эти сведения были забыты почти на две тысячи лет [55]. В 16 веке (1507 г.) Флорентийским анатомом Антонио Бенвинини (Antonio Benivieni) впервые была описана «лимфангиома» брыжейки. И лишь в 17 веке итальянский анатом Каспаре Азелио (Caspere Asellio (1581—1626)) при исследовании брыжейки тонкой кишки собаки описал «млечные» сосуды и скопления лимфатических узлов, в 1628 году эти данные были изложены в его труде «Рассуждение о млечных сосудах» (*De lactibus sive lacteis venis*), после этого анатомы того времени (Томас Вартолин (Thomas Bartholinus (1616 – 1680)), Жан Пеке (Jean Pecquet (1622 – 1674)), Джон Веслинг (Johann Vesling (1598 – 1649)), Олаф Рудбек (Olaus Rudbeck (1630 – 1702))) принялись за изучение лимфатической системы [3,17]. В это время были описаны грудной лимфатический проток, его впадение в левую подключичную вену, цистерна грудного лимфатического протока. К этому же времени относится первое описание хилоперитонеума у ребенка 2 лет с туберкулезом (Вильям Мортон (William Morton 1694 г.)) [26,64]. Фредерик Рюш (Frederic Ruisch (1638 – 1731))

в 1665 году выявил наличие клапанного аппарата в лимфатических сосудах. Лимфатические узлы у человека были описаны Вильямом Хьюсоном (William Hewson (1739-1774)), он же стал первооткрывателем лимфоцитов. В XVIII веке большой вклад в изучение лимфатической системы внес Паоло Маскани Паоло Mascagni (1755-1815), он описал «лимфангион» и то, что лимфа на своем пути к грудному лимфатическому протоку обязательно проходит хотя бы через один, а чаще через несколько лимфатических узлов. Далее исследования лимфатической системы продолжились на микроуровне [3]. В 1861 г. немецкий врач Фредерик Даниэль Реклингаузен (Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833–1910)) предположил, что тканевая жидкость попадает в лимфатические сосуды через отверстия (stomata) в их стенке (1861 г.). И только в 1960 г. с появлением электронной микроскопии появилась возможность доказать высказанное полтора века назад предположение. В последние десятилетия внимание к лимфатической системе значительно выросло. Являясь второй сосудистой системой высших позвоночных, лимфатическая система выполняет важнейшие функции в организме: поддержание баланса жидкости, транспортировку иммунных клеток, абсорбцию пищевых липидов из кишечника [36,84,127].

1.3 Строение лимфатических сосудов

Лимфатическая система, в отличие от кровеносной системы, незамкнутая. Представляет собой слепозаканчивающиеся лимфатические капилляры с высокой проницаемостью, более крупные собирающие лимфатические сосуды, по которым межтканевая жидкость, метаболиты, иммунные клетки, абсорбированные в кишечнике липиды попадают в кровоток, проходя прежде через лимфатические узлы [73,127]. Высокая проницаемость лимфатических капилляров обусловлена отсутствием у данного вида сосудов непрерывной базальной мембраны и периваскулярных клеток. Лимфатические эндотелиальные клетки в начальных отделах лимфатических капилляров сцеплены друг с другом прерывистыми пуговчатыми соединениями и связаны с внеклеточным матриксом якорными филаментами, регулирующими функцию

створчатых клапанов между пуговчатыми соединениями. Это позволяет первичным лимфатическим сосудам быть высокопроницаемыми для большого количества жидкости, макромолекул и иммунных клеток [71,127].

В более крупных лимфатических сосудах лимфэндотелиальные клетки сцеплены плотными «молниевидными» соединениями, предотвращающими утечку лимфы. Сосуды состоят из структурно-функциональных единиц (лимфангионов), представленных сегментом сосуда, ограниченным клапанами (дистальным и проксимальным). Лимфангионы имеют слой ориентированных по спирали гладкомышечных клеток, обеспечивающих согласно современной теории активного транспорта однонаправленный ток лимфы. В рамках этой теории описывается два вида миоцитов [6,127].

Таблица 1. Виды миоцитов лимфангиона

Пул миоцитов	Фазный	Тонический
Свойства	Высокая возбудимость и проводимость, сократительная способность в значительной степени зависит от уровня внеклеточного кальция, подчиняется закону «все или ничего». При активации пейсмейкером развивает быстрые синхронные сокращения	Сократительная способность в меньшей степени зависит от внеклеточного кальция, поддерживает тонус лимфатических сосудов за счет асинхронных медленных сокращений, подчиняется закону силы «все или ничего»
Функция	Насосная	Емкостная

Проходя через лимфатические узлы, лимфа, собирающаяся от различных тканей, приобретает стандартный клеточный состав. Различают периферическую, еще не прошедшую через лимфоузел, лимфу, промежуточную и центральную лимфу.

Лимфатические узлы располагаются вдоль лимфатических сосудов, высокоорганизованы с разделенными компартментами В- и Т-лимфоцитов, с лимфэндотелиальными клетками, формирующими подкапсульные и медуллярные синусы. Узлы питаются кровеносными сосудами со специализированной посткапиллярной венулой, называемой венулой с высоким эндотелием, которая позволяет клеткам проникать в узлы через кровь в дополнение к входу афферентных лимфатических сосудов. Вещество лимфоузла состоит из лимфоидной ткани, пронизанной большим количеством лимфатических синусов. Эндотелий синусов истончен и имеет слабые межклеточные связи, что облегчает транспорт из лимфы клеток и макромолекул в вещество лимфатического узла.

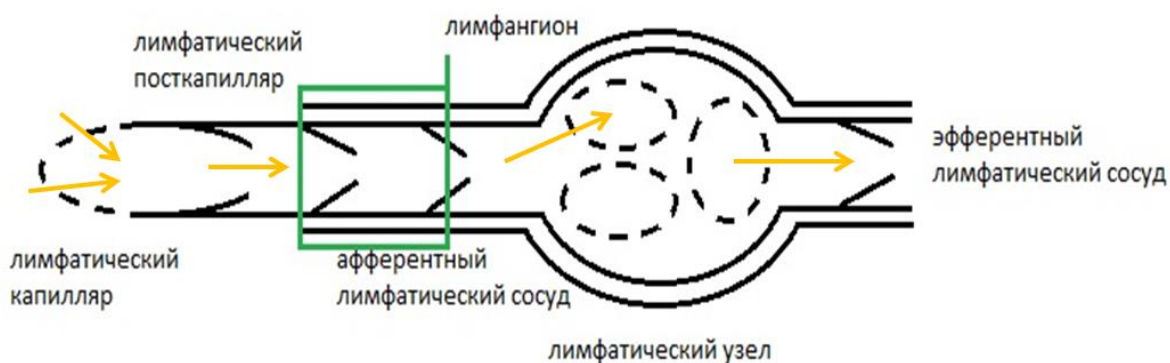


Рисунок 1. Схема строения лимфатического сосуда

Лимфатическая система на всех уровнях организации коллатеральна венозному руслу. Лимфатические протоки справа и слева впадают в вены шеи в области венозного угла Пирогова. В правый лимфатический проток собирается лимфа от правой половины головы и шеи, правой верхней конечности, правой половины грудной полости, при отсутствии правого лимфатического протока, что встречается довольно часто, бронхосредостенный, подключичный и яремный ствол самостоятельно впадают в венозный угол справа. В грудной лимфатический проток собирается лимфа от нижних конечностей, органов брюшной полости и малого таза, левой половины грудной полости, левой верхней конечности, левой половины головы и шеи.

Лимфатические сосуды пронизывают все органы и ткани человека, кроме вещества головного и спинного мозга, селезенки, хрящей, оболочек глазного яблока, хрусталика глаза, эпидермиса кожи, эпителиального слоя слизистых оболочек и плаценты.

1.4 Эмбриогенез лимфатической системы

Изучение эмбриогенеза лимфатической системы продолжается уже более 100 лет. Первые исследования, в которых использовалось отслеживание генетических линий доказало «центробежную» теорию о том, что предшественники лимфатических эндотелиальных клеток формируются из субпопуляции эмбриональных венозных эндотелиальных клеток под действием целой группы факторов роста сосудов, влияющих на способность к миграции и поляризацию клеток, в первую очередь главного регулятора дифференцировки лимфэндотелиальных клеток PROX1 [21,55]. PROX1-положительные лимфатические эндотелиальные клетки-предшественники повышают экспрессию факторов, важных для развития лимфатических сосудов, включая рецептор 3 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR3), нейролипин 2 (NRP2) и подоплатин (PDPN), и мигрируют в направлении фактора роста эндотелия сосудов С (VEGFC) [15,17,71]. Для направленного роста лимфатических сосудов VEGFC должен быть активирован протеазами CCBE1 и ADAMTS3 (рисунок 2.).

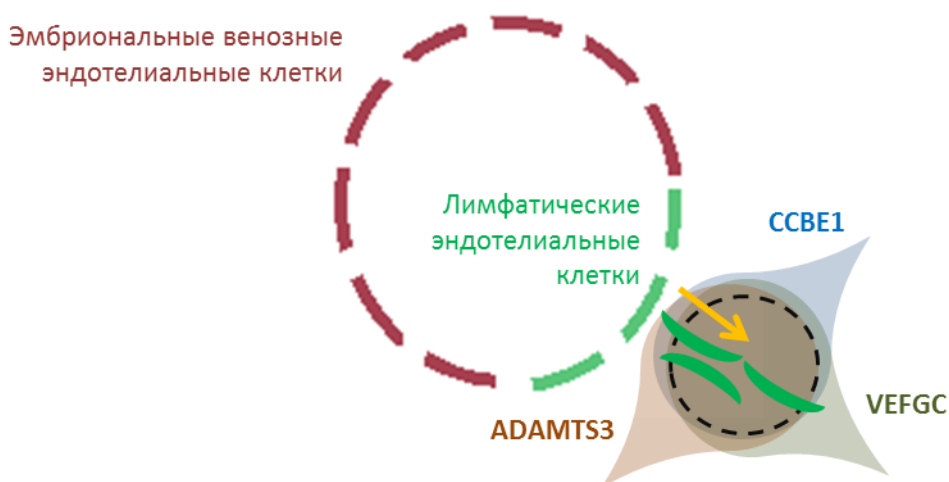


Рисунок 2. Схема обеспечения пространственного формирования паттерна развивающейся лимфатической сосудистой сети

Для усиления экспрессии рецептора фактора роста эндотелия сосудов VEGFR3 необходимы факторы транскрипции, кодируемые генами FOXC2 и GATA2, содержание их повышено в клапанообразующих областях в ответ на сигналы, инициированные потоком. Всего насчитывается 19 белков, регулирующих процессинг и активность VEGFC [21,55]. Мутации в данных генах вызывают первичные лимфедемы. Последующая передача внутриклеточного сигнала использует путь PI3K-AKT-mTOR. При 80% кистозных лимфатических мальформаций причинная мутация была идентифицирована в гене PIK3CA. Данная мутация приводит к избыточному росту за счет активации нижестоящего пути AKT-mTOR [84]. Таким образом, это является теоретической основой возможности получения положительного эффекта от применения ингибиторов PI3K и mTOR [43]. Согласно другим исследованиям активация передачи сигналов PI3K только в лимфэндотелиальных клетках в отсутствие стимуляции сигналов фактора роста эндотелия сосудов недостаточна для прогрессивного роста лимфатической мальформации. В ткани лимфатической мальформации отмечается присутствие инфильтратов иммунных клеток, состоящих преимущественно из макрофагов, являющихся дополнительным источником фактора роста эндотелия сосудов, и Т-клеток, накапливающихся и организуемых в третичные лимфоидные органы. Их образование, возможно, связано с нарушением оттока лимфы и расширением за счет избыточной активации фосфотидилинозитол-3-киназы пула лимфэндотелиальных клеток, экспрессирующих моноцитарно-макрофагальный хемокин CCL2 и связанных с рекрутированием макрофагов. Фибробласты, продуцируя избыточное количество фактора роста эндотелия сосудов, также могут являться регуляторами лимфангиогенеза. Все это способствует прогрессивному росту лимфатической мальформации. Кроме того, еще один тщательно изучаемый в настоящее время ген – VEGFC. В основе реализации этого механизма лежит избыточная активация фактора индуцируемого гипоксией [127]. Исследования лимфэндотелиальных клеток из микрокистозных мальформаций выявили сверхэкспрессию фактора

индуцируемого гипоксией и фактора роста эндотелия сосудов по сравнению с нормальными лимфэндотелиальными клетками. Это позволяет предположить, что гены, кодирующие данные факторы, тоже участвуют в формировании лимфатических мальформаций.

В дальнейшем было установлено, что лимфатические эндотелиальные клетки происходят как из венозных, так и из невенозных предшественников в различных эмбриональных тканях, таких как клетки капиллярного русла кожи и не идентифицированная популяция клеток параксиальной мезодермы [15,21,144]. Эти лимфэндотелиальные клетки формируют примитивную лимфатическую сеть и соединяются с венозной системой по «центростремительной» модели, в которой лимфатическая система развивается от периферии к центру [36].

Закладка лимфатической системы начинается на 6 неделе гестации [52,144]. Первыми формируются парные яремные лимфатические мешки, каждый из которых изначально не имеет связи с яремными венами, лимфовенозное сообщение формируется в этой области на 7 неделе гестации [36]. В дальнейшем направленное разрастание лимфатических эндотелиальных клеток создает взаимосвязанную сеть периферических лимфатических сосудов, подвергающуюся постоянному ремоделированию. Созревание лимфатической системы происходит на поздних сроках беременности и продолжается в течение раннего постнатального периода. Лимфатические капиллярные соединения трансформируются из непрерывных соединений типа «молниевидные» в «пуговичные». Этот процесс регулируется передачей сигналов фактора роста ANGPT (ангиопоэтин) через лимфатический эндотелиальный рецептор TIE2.

Врожденные пороки развития лимфатической системы начинают формироваться со второго месяца внутриутробного развития, когда возникает первичная лимфатическая система [17,36]. Примерно в 50-75% случаев, к моменту рождения уже имеются клинические проявления лимфатической аномалии и могут быть диагностированы пренатально. В раннем детском

возрасте, как правило, до 2 лет, выявляются около 90% лимфатических мальформаций. Спонтанной регрессии ЛМ в течение жизни как правило не подвергаются, однако есть публикации в которых описаны такие случаи [20,24,28,62,71,125,127,142].

1.5 Классификации лимфатических мальформаций

Первые классификации, предложенные еще в 19 веке, учитывали только часть лимфатических аномалий, фактически только кистозную форму (рисунок 3.). В данном разделе названия нозологических единиц приводятся в соответствии с используемой автором терминологией.

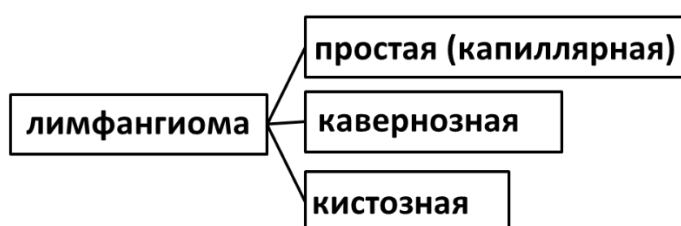


Рисунок 3. Классификация Гюнтера Вегнера (Gunter Wegner (1877 г.))

Аналогичная классификация была предложена выдающимся русским хирургом, доктором медицинских наук, профессором, один из основоположников сосудистой хирургии, Владимиром Андреевичем Оппелем в 1899 г.

А.П. Малинин предлагал классифицировать лимфангиомы согласно распространенности процесса и по типу роста. Малораспространенными считались образования, занимающие одну или две смежные анатомические области.



Рисунок 4. Классификация А.П.Малинина (1974 г.)

В 1983 году А.И. Фроловой была предложена классификация, основанная на особенностях гистологического строения.

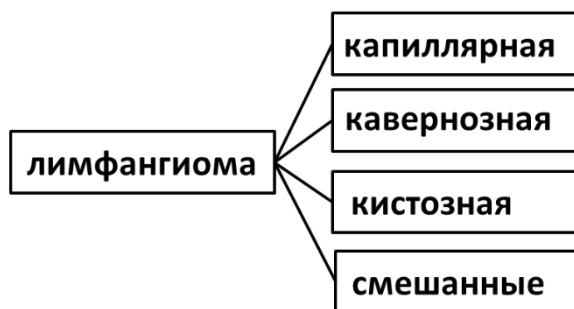


Рисунок 5. Классификация А.И.Фроловой (1983 г.)

В 1982 году Джоном Муликеном (John Mulliken) и Джули Гловатски (Julie Glowacki) впервые было предложено все сосудистые аномалии разделить на гемангиомы (биологически активные) и пороки развития (биологически неактивные) [57,84].

Таблица 2. Классификация сосудистых аномалий международного общества изучения сосудистых аномалий (2018 г.)

Сосудистые аномалии		
Сосудистые опухоли	Сосудистые мальформации	
Доброкачественные	Простые	Комбинированные
Пограничные или умеренно агрессивные	Капиллярная	капиллярно-венозная, капиллярно-лимфатическая,
Злокачественные	Венозная	лимфатико-венозная, капиллярно-артерио-венозная,
	Лимфатическая	капиллярно-лимфатико-артерио-венозная
	Артериальная	
	Артериовенозная фистула	

С целью создания универсальной системы, Международное общество по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)) приняло и изменило эту классификацию в 1996 году, чтобы разделить сосудистые аномалии на опухоли и мальформации, основываясь на

клинических и гистологических характеристиках (таблица 2). С тех пор данная классификация международного общества по изучению сосудистых аномалий, учитывающая весь спектр лимфатических мальформаций известных на сегодняшний день, претерпела несколько пересмотров, очередной пересмотр состоялся в 2024 году, однако, последние изменения пока не утверждены официально, поэтому действующей считается классификация 2018 года [14,17,28,43,61].

Помимо аномалий, представленных в таблице, выделяют мальформации, ассоциированные с другими аномалиями: синдром Клиппеля-Треноне (Klippel-Trenone syndrome), включающий комбинированные сосудистые мальформации с гипертрофией мягких тканей, распространенность менее 1 случая на 100000 населения, синдром Паркса-Вебера (Parks-Weber syndrome), представленный капиллярными мальформациями в сочетании с множественными микро- и макроартериовенозными фистулами, распространенность около 1 на 50000 [16], синдром CLAPO (Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation of the face and neck, Asymmetry of face and limbs, Partial/generalized Overgrowth, капиллярная мальформация нижней губы, лимфатическая мальформация лица и шеи, асимметрия лица и/или конечностей, частичная или генерализованная гипертрофия тканей), распространенность менее 1 случая на 1000000, синдром CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal naevi, Scoliosis/skeletal and spinal syndrome, врожденный липоматоз, сосудистая мальформация, в частности лимфатическая мальформация, эпидермальный невус, аномалии развития скелета), распространенность менее 1 случая на 1000000 населения, синдром Стурдже-Вебера (Sturge-Weber syndrome) - энцефалотригеминальный ангиоматоз, встречаемость 1 случай на 20000 – 50000 [43,84,139].

На рисунке 6 представлены основные типы лимфатических мальформаций, которые выделяют согласно принятой классификации международного общества по изучению сосудистых аномалий.

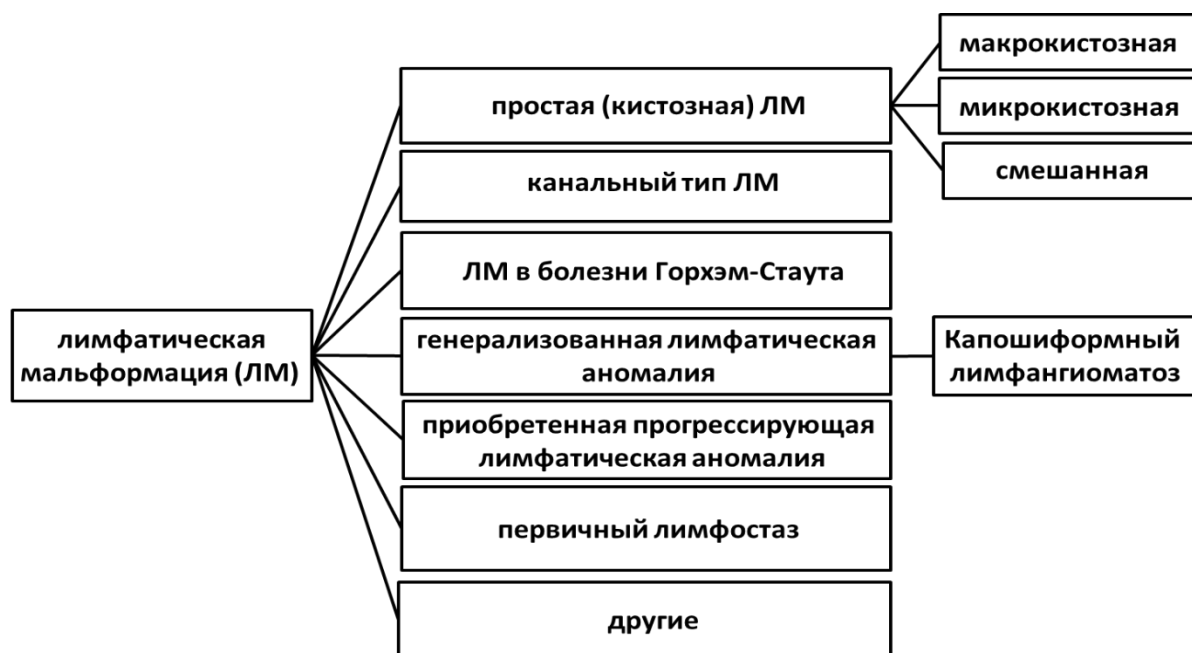


Рисунок 6. Виды лимфатических мальформаций согласно классификации международного общества изучения сосудистых аномалий (2018 г.)

Выделяют также различные типы первичных лимфостазов (рисунок 7), характеризующихся скоплением жидкости в интерстициальном пространстве и в различных полостях организма. При данных состояниях отмечается гипоплазия или аплазия лимфатических сосудов, повышенная их проницаемость [15,73].

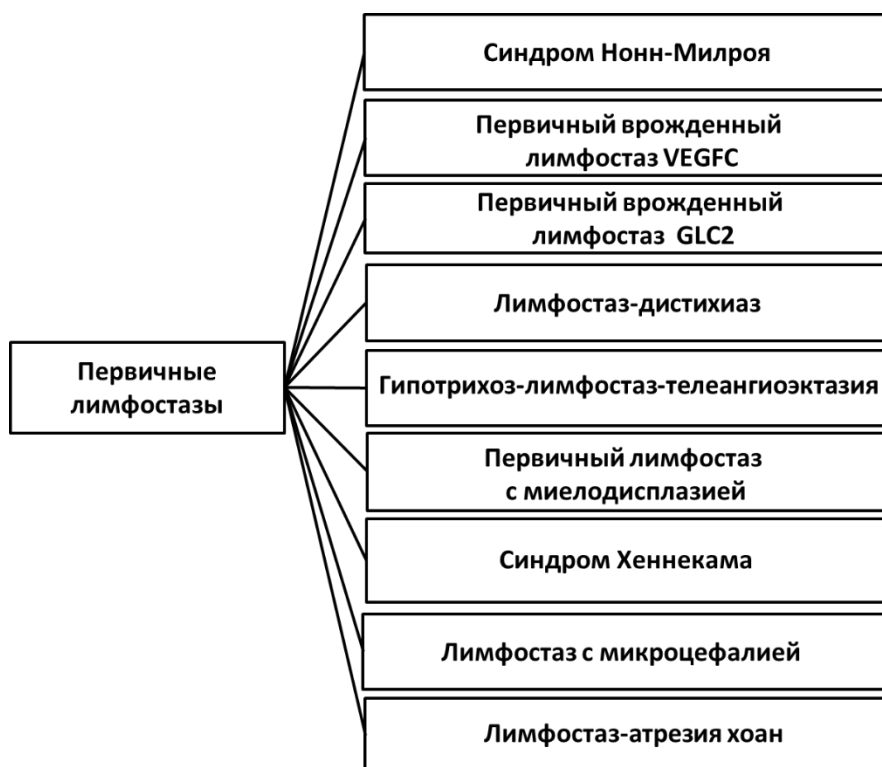


Рисунок 7. Типы первичных лимфостазов

Кроме того, в рамках приведенной классификации выделяют комбинированные сосудистые мальформации (капилляро-лимфатические, лимфо-венозные, капилляро-лимфо-венозные, капилляро-лимфо-артерио-венозные мальформации) [84].

1.6 Клиническая картина лимфатических мальформаций

Клинические проявления лимфатических мальформаций крайне разнообразны, даже в рамках одной нозологической формы, могут варьировать от бессимптомного течения до тяжелых жизнеугрожающих состояний.

Простые (кистозные) лимфатические мальформации располагаются наиболее часто в местах формирования эмбриональных лимфатических мешков (рисунок 8), которые дают начало первичному лимфатическому сплетению [15,127]. Подавляющее большинство лимфатических мальформаций локализуется в области шеи (около 75%) и подмышечной области (20%), значительно реже распространяются в средостение, наиболее редко встречаются мальформации, исходящие из подвздошно-пахового первичного лимфатического мешка [4,17,24,28,52,53,141].

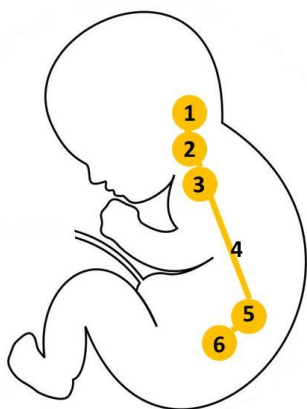


Рисунок 8. Эмбриональные лимфатические мешки

- 1 – поверхностный шейный лимфатический мешок
- 2 – яремный лимфатический мешок
- 3 – подключичный лимфатический мешок
- 4 – грудной лимфатический проток
- 5 – цистрена грудного протока
- 6 – подвздошно-паховый лимфатический мешок

Образования диаметром более 2 см трактуются, как макрокистозные, менее 2 см – микрокистозные [24,127]. Одной из причин формирования того или иного вида кистозной мальформации возможно является структура окружающей соединительной ткани, наличие более компактной стромы приводит к формированию микрокистозных поражений, напротив рыхлая соединительная ткань позволяет сформироваться крупнокистозным образованиям.

Крупные образования могут приводить к развитию тяжелых инфекционных осложнений, вызывать дисфагию, нарушения дыхания при сдавлении соседних органов, а поверхностное расположение может приводить к выраженным косметическим дефектам, значительно снижающим качество жизни [14,20,24,127].

Генерализованная лимфатическая аномалия (ГЛА) - тяжелое генерализованное заболевание, когда патологически расширенные лимфатические сосуды проникают в различные ткани и органы с преимущественным поражением органов грудной клетки [84,135]. Подтипом генерализованной лимфатической аномалии является капошиформный лимфангиматоз, гистологически характеризующийся наличием плохо очерченных скоплений веретенообразных лимфатических эндотелиальных клеток, которые сопровождают деформированные лимфатические каналы. Прогноз данного заболевания крайне неблагоприятный, смертность превышает 50%, даже при своевременной диагностике и комплексном лечении [57,60]. Тяжесть обусловлена развитием хилезного выпота, как правило хилоторакса, феномена Казабах-Меритт (Kasabach-Meritt phenomenon), характеризующегося жизнеугрожающей тромбоцитопенией, коагулопатией потребления и развивающегося вследствие локального тромбообразования в лимфатическом компоненте [50].

Канальный тип лимфатической мальформации – расширение крупных коллекторов лимфатической системы в результате гипоплазии цистерн грудного протока, приводя к обструкции лимфооттока [84]. Клинические

проявления зависят от уровня поражения и степени обструкции. При высокой степени обструкции могут приводить к развитию хилезных выпотов.

«Приобретенная» прогрессирующая лимфатическая аномалия - медленно прогрессирующее сосудистое образование, которое по своим морфологическим признакам напоминает высокодифференцированную ангиосаркому, но не имеет признаков клеточной атипии [35,84].

Болезнь Горхэм-Стаута – крайне редкое заболевание, характеризующееся прогрессирующей резорбцией костей с повреждением кортикального слоя за счет патологических разрастаний лимфатических или кровеносных сосудов. Впервые данное заболевание описано в 1838 году как случай «бескостной руки» у 12-летнего мальчика, гистологическая характеристика и обзор серии случаев были опубликованы в 1955 году [33,48,84].

Тяжелым клиническим проявлением генерализованных и диффузных форм лимфатических аномалий является хилезный выпот [60,66] в различные полости организма (рисунок 9). Также он может быть осложнением естественного течения или лечения кистозных лимфатических мальформаций. Данное патологическое состояние характеризуется высокой летальностью, до 30-50% [26,27,47], по некоторым данным до 77%, поскольку у детей раннего возраста особенно быстро приводит к развитию тяжелых осложнений: гипоальбуминемии, анемии, лимфопении и иммунодефицитным состояниям в результате потерь иммуноглобулинов, коагулопатии, водно-электролитным нарушениям [26,27,42,47,134].

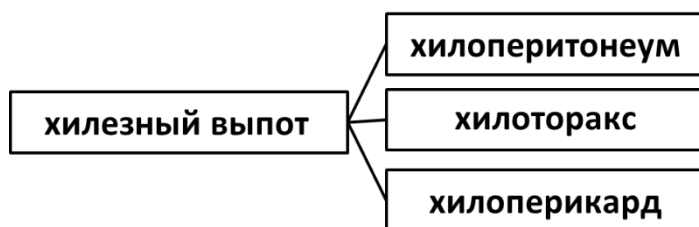


Рисунок 9. Виды хилезного выпота в зависимости от локализации процесса

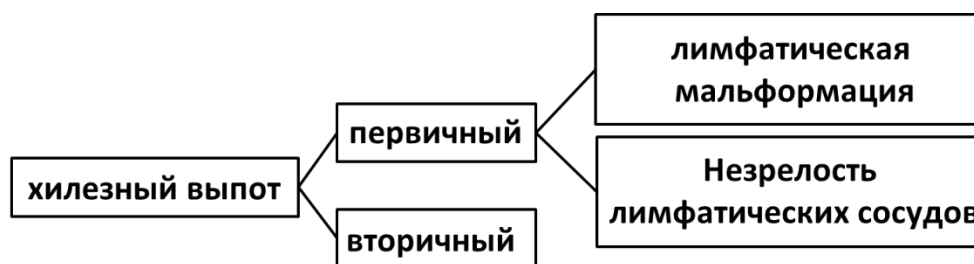


Рисунок 10. Распределение в зависимости от причины формирования

В структуре хилезного выпота принято выделять первичный и вторичный типы (рисунок 10) [47,62]. Первичные состояния связывают либо с наличием врожденных пороков развития лимфатической системы, включающих в себя аномальную структуру лимфатического дерева или повышенную проницаемость стенки лимфатических сосудов, либо с незрелостью лимфатических сосудов и цистерн, что может способствовать транссудации [5,22,47,134,149]. Наличие изменений в структуре лимфатического дерева (расширение или окклюзия сосудов) приводит к лимфостазу, повышению давления в просвете сосудов, что способствует лимфорее. [26,62,149] Имеются данные о связи хилезного выпота с генетическими синдромами Шершевского-Тернера, Дауна, Клиппеля-Треноне-Вебера, Горэма, Нунан, Реклингхаузена, в том числе сочетание с наличием врожденного порока сердца [16,26,27,42,145]. Недавние генетические исследования лимфэндотелиальных клеток, выделенных из выпота при хилотораксе после проведенных коррекций врожденных пороков сердца, привели к выводу о наличии сопутствующих субклинических лимфатических аномалий и определили ряд генов-кандидатов [140]. Врожденные пороки развития лимфатической системы, как правило, имеют подострое течение и носят прогрессирующий характер [62], поэтому симптомы заболевания к моменту рождения могут отсутствовать, в связи с чем хилезные выпоты, возникающие до 3 месяцев жизни, принято считать врожденными. [2,3,22].

Развитие вторичного хилезного выпота связано с травматическим разрывом лимфатического сосуда, повреждением, возникшим при оперативном вмешательстве или постановке центральных венозных катетеров, а также при любых состояниях, которые влекут за собой повышение давления в

лимфатических сосудах (сдавление извне новообразованием, прорастание злокачественным образованием сосуда, хронический гепатит, цирроз печени, портальная гипертензия, туберкулез лимфатических узлов, спаечная болезнь). При исключении вторичных причин, устанавливается диагноз первичного хилезного выпота [1,4,26,32,47,134]. В некоторых случаях можно говорить о предрасположенности к развитию вторичного хилезного выпота, это может быть результатом незначительных мутациях в генах, отвечающих за формирование лимфатической системы, этот вопрос требует дальнейшего изучения [73].

1.7 Гистологическая характеристика

По структуре кистозные лимфатические мальформации представлены тонкостенными кистозно расширенными лимфатическими сосудами, имеющими неправильный широкий просвет, выстланными плоскими эндотелиальными клетками со скудной по сравнению с эндотелиальными клетками кровеносных сосудов цитоплазмой [61,66,74]. В стенках образования встречаются пучки аномально ориентированных гладкомышечных клеток, скопления лимфоцитов и плазмацитоидные дендритные клетки (популяция иммунных клеток, играющих важную роль во взаимодействии врожденного и приобретенного иммунных ответов). Такие скопления лимфоцитов и плазмацитоидных дендритных клеток наблюдаются при различных воспалительных, аутоиммунных, инфекционных и неопластических процессах в организме и называются третичными лимфоидными органами [51]. Их формирование, возможно, связано с низким лимфотоком внутри лимфатической мальформации, что способствует задержке иммунных клеток, которые в свою очередь могут способствовать росту образования, продуцируя лимфотоксин и другие лимфангиогенные факторы. Плазмацитоидные дендритные клетки – популяция иммунных клеток, специализирующихся на выработке интерферона [51]. В строме часто выявляется фиброз и признаки воспалительной инфильтрации. Макрокистозные и микрокистозные поражения любой локализации неотличимы при гистологическом и

иммуногистохимическом исследовании, но характер образования может зависеть от анатомического микроокружения [81]. Маркером лимфатического фенотипа эндотелия являются CD31+, подопланин. Подопланин принято считать наиболее достоверным маркером для лимфатических сосудов [29,61,66,74,85,130,135].

Общепринятым считается невозможность злокачественной трансформации лимфатической мальформации.

В случае генерализованных лимфатических мальформаций при гистологическом исследовании определяются многочисленные аномальные щелевидные лимфатические сосуды, выстланные CD31+/Подопланин+/CD34-эндотелием [74], при капошиформном лимфангиоматозе кроме того присутствуют кластеры параллельно или неупорядоченно расположенных веретенновидных клеток. В окружающих тканях также определяется фиброз, экстравазация эритроцитов. При вовлечении в процесс костной ткани визуализируются костные трабекулы с крупными остеокластами, окруженными фиброзной тканью с большим количеством сосудов и полостей выстланных эндотелием с положительными маркерами лимфатического фенотипа [33].

1.8 Современные представления об этиологии и патогенезе лимфатических мальформаций

Причины формирования лимфатических мальформаций на сегодняшний день изучены недостаточно, но, благодаря широкому спектру генетических исследований, в последнее время достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных основ патогенеза. Согласно современным представлениям лимфатические мальформации это результат ряда генетических соматических мутаций, возникающих на различных этапах эмбриогенеза и приводящих к формированию патологического лимфатического дерева [43,56,71,73]. Данную патологию принято рассматривать как врожденный порок развития [17,20,41,52,73]. Момент возникновения мутации в процессе лимфангиогенеза обуславливает широкий спектр клинических проявлений, даже в рамках одной нозологической формы за счет явлений

мозаицизма, формирования генетически неоднородных клеточных популяций [84]. Основные гены, влияющие на формирование лимфатических сосудов, и связанные с наличием мутации проявления представлены в таблице [21,43,56,71,73,76].

Большинство лимфатических мальформаций являются спорадическими заболеваниями в результате соматических мутаций, а не мутаций зародышевой линии, лишь небольшая часть является наследуемыми пороками развития [43,56,71,78,84,127,135].

Существуют данные и о том, что нельзя полностью исключить неопластический характер развития патологии лимфатической системы. Согласно некоторым исследованиям, в лимфэндотелиальных клетках лимфатических мальформаций была выявлена сверхэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов С (VEGFC) в совокупности с рецептором VEGFR3, что указывает на паракринный и аутокринный тип взаимодействия и избирательно индуцирует избыточную пролиферацию лимфэндотелиальных клеток [71]. И все-таки, несмотря на демонстрируемую гиперпролиферацию лимфэндотелиальных клеток, процессы старения и апоптоза в них не нарушены, что свидетельствует об отсутствии злокачественной трансформации [84].

Таблица 3. Генетические мутации при различных типах лимфатических мальформаций

ген	мутация	фенотип
VEGFR3	миссенс-мутации, влияющие на тирозинкиназную активность рецептора фактора роста эндотелия сосудов 3	Болезнь Нонн-Милроя (Nonn-Milroy disease). дефект лимфатических сосудов, лимфедематозный отек конечностей, возможно формирование кистозных форм лимфатических мальформаций и хилезного асцита [56,71,73,76].

Таблица 3. Продолжение

FOXC2	делеции или нонсенс-мутации, приводящие к распаду мРНК или укорочению белков с потерей функции	Нормальное количество лимфатических сосудов, однако, нарушен лимфодренаж вследствие нарушения развития клапанов в собирающих лимфатических сосудах [56,71.73]
CCBE1	гомозиготные и составные гетерозиготные мутации во внеклеточном коллагене и кальций-связывающем белке EGF domain-1 [71,73,76].	Синдром лимфангиэктазии Хеннекама (Hennekam lymphangiectasia syndrome) характеризуется тяжелой периферической лимфедемой, связанной с кишечными лимфангиэктазиями, характерными чертами лица, возможна задержка роста и умственного развития.
FAT4	мутации в гомозиготном и гетерозиготном состоянии. FAT4 необходим для координации полярности лимфэндотелиальных клеток в ответ на поток и для регуляции развития клапана лимфатического сосуда.	
ADAMTS3	биаллельные миссенс-мутации [76].	
FBXL7	гомозиготная делеция одного экзона. FBXL7 действует общим путем с FAT4	
GATA2	мутации в гетерозиготном состоянии с потерей функции.	синдром Эмбергера (Emberger syndrome), который включает в себя лимфедему и миелодиспластический синдром [73].

Таблица 3. Продолжение

ITGA9	миссенс-мутации.	Врожденный хилоторакс в результате нарушенного морфогенеза клапанов лимфатических сосудов.
REELIN	делеция.	Дефект приводит к нарушению созревания собирательных сосудов лимфатической системы, лимфедеме и формированию хилезных выпотов.
MDFIC	миссенс-мутации	Формирование лимфедемы и хилезных выпотов в результате дефекта формирования клапанов [78]
PIK3CA	соматические активирующие мутации,	Спектр синдромов избыточного роста PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum), группа редких заболеваний, часть которых включает наличие лимфатических мальформаций [43,71,79, 127,129,135,139].

Возможными механизмами развития патологии строения лимфатического дерева является нарушение процессов слияния зачатков, происходящих из эмбриональных вен и из участков специализированной мезодермы, неполное созревание P_{rox1}⁺ эндотелиальных клеток, изменение вектора миграции части данной популяции эмбриональных клеток.

Для кистозных лимфатических мальформаций в 80% процентах случаев выявляется активирующая мутация PIK3CA, причем для микро- и макрокистозных поражений не было выявлено существенной разницы в экспрессии данного гена, что говорит о примерно одинаковой эффективности

терапии ингибиторами фосфотидил-инозитол-3-киназы для данного типа патологий [43,57,79,84]. В 2014 году была выделена группа редких заболеваний, причиной которых является соматическая мутация PIK3CA – спектр синдромов избыточного роста (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS)). Одним из клинических проявлений данной патологии является наличие сосудистых аномалий с замедленным кровотоком, в том числе лимфатических. В настоящее время дискуссионным остается вопрос, считать ли изолированные лимфатические мальформации частью спектра синдромов избыточного роста с минимальными его проявлениями или классифицировать их как связанные расстройства, не входящие в спектр синдромов избыточного роста [127,129,139].

Неясным остается механизм формирования того или иного типа кистозных лимфатических мальформаций. Однако в последнее время наметился прогресс в изучении данного вопроса в силу выявленных различий в экспрессии генов при идентичной гистологической и иммуногистохимической картине при макро и микрокистозных мальформациях. В микрокистозных мальформациях наблюдается гиперактивация антиапоптотических и пролиферативных механизмов, сверхэкспрессия матриксной металлопротеазы-9, что приводит к растворению внеклеточного матрикса, высвобождению проангиогенных факторов, стимулирует миграцию и инвазию эндотелиальных клеток. Это может объяснить сложность радикального удаления и высокую частоту рецидивирования микрокистозного компонента после хирургических вмешательств. В макрокистозных мальформациях выявлены нарушения регуляции процессов клеточного дыхания и адаптации к гипоксии. Ремоделирование матрикса, миграция и развитие эндотелия в условиях гипоксии приводит к формированию широких просветов, наблюдаемых при данной форме мальформации [98].

1.9 Диагностика

Аntenатальная ультразвуковая диагностика лимфатических мальформаций возможна чаще со второго триместра беременности [17,19,62].

Учитывая большое количество сообщений о сочетании лимфатических мальформаций с различными синдромами (Шершевского-Тернера (Shershevsky-Turner), Дауна (Down), Клиппеля-Треноне-Вебера (Klippel-Trenaunay-Weber), Горэма (Gorham), Нуна (Noonan), Реклингхаузена (Recklinghausen), Эдвардса (Edwards), Патау (Patau), CLOVES) [33,138], При выявлении лимфатических мальформаций рекомендовано исследование кариотипа плода, пренатальное консультирование будущих родителей с целью принятия решения о пролонгировании беременности, определения способа родоразрешения и дальнейшей тактики. Антенатальное выявление крупных кистозных образований, сдавливающих жизненно важные органы, позволяет оказать необходимую помощь уже внутриутробно повысить шансы на благоприятный исход [136].

В диагностике лимфатических мальформаций различных локализаций используется ультразвуковое исследование, при котором в случае кистозной ЛМ визуализируется анэхогенное образование с выраженным наружным контуром и перегородками без кровотока, только в перегородках может регистрироваться незначительный кровоток. В случае наличия кровоизлияния или при присоединении инфекции характер эхосигнала от содержимого может измениться [17,42,53,141].

При сложной анатомической локализации применяется магнитно-резонансная или компьютерная томография для уточнения характера процесса. При исследовании возможно использование противофазных последовательностей in-phase/out-of-phase (IP/OOP), однородное снижение интенсивности МР-сигнала на OOP последовательности жидкого содержимого свидетельствует о хилезном его характере [8,20,28,42,141].

В некоторых случаях, в частности, при комбинированных сосудистых мальформациях, для установления диагноза необходимо выполнение биопсии, проведение морфологического и иммуногистохимического исследования.

В случае развития хилезного выпота при выполнении ультразвукового исследования или рентгенографии регистрируется свободная жидкость в

соответствующей полости [19,42]. При выявлении выпота в плевральной или брюшной полостях, выполняется дренирование полости, биохимический и цитологический анализ дренажной жидкости. Критериями хилезного характера выпота принято считать содержание триглицеридов более $0,001 \times 10^9/\text{л}$, цитоз более $0,001 \times 10^9/\text{л}$ с преобладанием лимфоцитов до 80-90% [18,22,26,27,32,42,134]. У новорожденных детей, которые не получали энтерального питания, уровень триглицеридов в дренажной жидкости может быть незначительным. У взрослых пациентов возможно проведение лимфографии с целью обнаружения локализации источника лимфорей, однако это удается далеко не всегда, а у детей грудного возраста лимфография не применяется в силу технических трудностей и серьезных побочных эффектов. С целью установления типа лимфатической мальформации необходимо проведение молекулярно-генетического исследования [79]. Однако в этих случаях часто возникают сложности с подбором биологического материала для исследования. Исследование периферической крови, биоптата кожи, лимфатической жидкости может не отражать точной картины из-за возможных явлений мозаицизма.

Если простые кистозные формы лимфатических аномалий, как правило, не вызывают сомнений при диагностике, то дифференциальный диагноз сложных форм лимфатических аномалий может вызывать значительные трудности в силу редкости данных состояний и перекрывающегося спектра клинических проявлений.

1.10 Лечение лимфатических мальформаций и хилезного выпота

Лечение лимфатических мальформаций в зависимости от типа, локализации и распространенности поражения может быть хирургическим, консервативным или комбинированным [24]. Ожидание спонтанной регрессии в настоящее время не считается оправданным, поскольку исследования доказали, что даже в случае сокращения объемов образования полная спонтанная регрессия невозможна. Учитывая современные взгляды на происхождение и существующую классификацию лимфатических

мальформаций хирургическое вмешательство больше не является абсолютно приоритетным и единственно возможным способом лечения. Наилучшие результаты возможны при использовании комбинированных методик.

Историческое значение имеют попытки проведения лучевой терапии, хороших результатов получено не было, кроме того, риск индукции роста злокачественных новообразований на фоне лечения оказался крайне высок [41].

1.10.1 Хирургическое лечение кистозных лимфатических мальформаций

Метод аспирации содержимого

Аспирация содержимого на сегодняшний день используется в основном для декомпрессии крупнокистозных образований как временная мера, например, при жизнеугрожающем сдавлении дыхательных путей в том числе как часть EXIT (ex utero intrapartum treatment) – процедуры, выполняемой в процессе родов, когда установка кардиореспираторной поддержки проводится в условиях сохранения плацентарного кровообращения [133,148]. В некоторых случаях возможно проведение опорожнения крупных образований даже внутриутробно, что может предотвратить развитие осложнений у новорожденного. Однако сама по себе эта процедура несет колоссальные риски индукции преждевременных родов и инфицирования [149,(деурлоо)].

Склерозирование

Склерозирование лимфатических мальформаций состоит в введении различных склерозирующих препаратов (полидоканол, этанол, блеомицин, доксициклин, пицибанил (ОК-432), синтетическая соль тетрадецилсульфата натрия, лауромакрогол-400), что вызывает химическое разрушение внутренней выстилки полости образования с последующим формированием фиброза [14,17,24,41,44,66,126,129,150]. Исторически данный метод лечения начинался с проведения многократных аспираций содержимого мальформации, что было малоэффективно и часто приводило к развитию инфекционных осложнений. В дальнейшем было выяснено, что значительно более эффективным является сочетание аспирации с введением склерозирующего агента. Для

предотвращения повторного накопления лимфатической жидкости в полости и улучшения склерозирующего эффекта выполняется наложение давящей повязки на область мальформации или устанавливается система активной аспирации до прекращения лимфорей [66,77].

В настоящее время при крупнокистозных формах с поверхностным расположением склерозирование является высокоэффективным и малоинвазивным методом с хорошим функциональным и косметическим результатом, в большинстве случаев после завершения курса склерозирования даже не требуется удаления рубцовой ткани [14,77]. При мелкокистозных формах лимфатических мальформаций склерозирование не столь эффективно [150,.

Результат склерозирования напрямую зависит от выбора склерозирующего агента, в частности от его повреждающего действия на эндотелий. В настоящее время для склерозирования лимфатических мальформаций препаратом выбора считается блеомицин, основным преимуществом которого является менее выраженный отек и болезненность после проведения процедуры [128]. Однако применение его у детей раннего возраста ограничено в силу отсутствия пока достоверных данных о степени его абсорбции после введения в полость мальформации [44].

Склеротерапия может использоваться как самостоятельный метод или быть частью комбинированного лечения [77].

В некоторых исследованиях удавалось улучшить результаты лечения кистозных лимфатических мальформаций дополнением склерозирования СВЧ гипертермией. Метод СВЧ гипертермии основан на контролируемом нагревании электромагнитным полем очага до температур, приводящих к коагуляции белков клетки [7,13]. Кроме того, было показано, что предшествующее криогенное воздействие на патологический очаг (замораживание жидким азотом, температура кипения которого составляет -196⁰С) потенцирует эффект от последующей СВЧ гипертермии [24].

Удаление образования

В структуре хирургических методов лечения ведущую роль безусловно играет удаление объемного образования в пределах здоровых тканей [4,17,24, . Согласно различным данным радикальное удаление возможно примерно в 60% случаев кистозных лимфатических мальформаций, чаще это касается крупнокистозных образований [41]. Однако, и это сопряжено с рядом трудностей. Образования часто имеют сложную анатомическую локализацию, интимно прилежат к крупным сосудисто-нервным пучкам, что обусловлено механизмом развития лимфатических сосудов из эмбриональных вен и расположением первичных лимфатических мешков. А инфильтративный характер роста мелкокистозных лимфатических мальформаций крайне редко позволяет провести радикальное удаление [4,52]. Это в значительной степени ухудшает результаты оперативного вмешательства, увеличивает риск развития тяжелых осложнений и рецидивирования [52]. Частота осложнений хирургических вмешательств составляет 19–33%, частота послеоперационных рецидивов составляет около 12% при визуальном радикальном удалении и достигает 53% при частичной резекции.

Другие методы лечения

Для лечения расположенных на поверхности кожи микрокистозных лимфатических мальформаций в настоящий момент возможно применение лазерных методик, неселективное испарение тканей и селективный фототермолиз, радиочастотная абляция (РЧА) [23,24,54]. Используемыми на сегодняшний день лазерами являются лазеры на углекислом газе, на неодимовом гранате, импульсные лазеры на красителях. Радиочастотная абляция в настоящее время используется в двух режимах. В первом случае это высокочастотный режим, позволяющий разрушать подлежащие ткани без повреждения покровных тканей. Низкочастотный режим, напротив, используется для удаления поверхностного слоя, например слизистой оболочки, не повреждая соседние ткани.

На этапах исследования находится способ усиления воздействия склерозанта на эндотелиальные клетки необратимой электропорацией.

Механизм основан на необратимом формировании нанопор в клеточной мембране под действием коротких высоковольтных импульсов, что приводит к гибели клетки в результате невозможности вернуться к исходному гомеостатическому состоянию [2].

1.10.2 Консервативная терапия лимфатических мальформаций

Медикаментозная терапия изначально рассматривалась как вспомогательный компонент при различных видах хирургического лечения. Однако, в последнее десятилетие ввиду значительных успехов в изучении патогенеза формирования лимфатических мальформаций таргетная фармакотерапия выходит на первый план.

Историческое значение имеют попытки применения пропранолола при лимфатических мальформациях, успешно используемого при инфантильных гемангиомах в настоящее время. Некоторый положительный эффект в проведенных исследованиях был связан с воздействием на компонент, содержащий кровеносные сосуды при комбинированных мальформациях.

С 2008 года начали появляться первые сообщения о возможности применения сиролимуса для консервативной терапии лимфатических мальформаций [58,65]. Сиролимус является иммуносупрессивным и противоопухолевым средством, изначально использовавшимся как антибактериальный препарат. Действие сиролимуса связано с ингибированием mTOR-киназы, являющейся важнейшим ферментом регуляции клеточного цикла [25]. При ингибировании мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin (mTOR)) клеточный цикл останавливается на границе периода покоя и фазы репликации ДНК [34,40]. Кроме того рапамицин выключает ответ эндотелиальных клеток на проангиогенные факторы, что значительно замедляет ангиогенез. Сиролимус ингибирует VEGF-индуцированную гиперпроницаемость микрососудов. Терапевтической концентрацией препарата в плазме крови считается 10-15 нг/мл [58]. В связи с отсутствием клинических рекомендаций и соответствующих показаний в инструкции к препарату назначение проводится «off-label». В последнее время

появились данные о возможном местном лечении сиролимусом при поверхностных лимфатических мальформациях [65]. Согласно данным молекулярно-генетических исследований при кистозных лимфатических мальформациях в 80% случаев встречается активирующая мутация в гене PIK3CA, кодирующем ключевое звено цепи реакций PI3K/Akt/mTOR, участвующих в основных процессах жизнедеятельности клетки, таких как рост, дифференцировка и апоптоз [58,70]. Проведенные ранее исследования подтверждают эффективность сиролимуса в отношении купирования лимфореи, в том числе при генерализованных мальформациях, уменьшения боли и повышения качества жизни у пациентов с лимфатическими мальформациями, однако, влияние на избыточный рост в случае наличия мутации PIK3CA оказался не столь незначительным [60,127,129]. Достижения в обнаружении генетических мутаций и многообещающие результаты использования сиролимуса привели к исследованиям по использованию специфического ингибитора фосфатидил-инозитол-3-киназы (алпелисиб) в качестве таргетной терапии у пациентов, имеющих мутации в гене PIK3CA [43,69].

1.10.3 Лечение хилезного выпота

Общепринятого протокола лечения хилезного выпота в настоящий момент не разработано [83,134,147]. Целью проводимого лечения являются купирование истечения хилезной жидкости, восполнение патологических потерь и профилактика инфекционных осложнений [26,42,62,134]. Для эвакуации отделяемого показано проведение дренирования соответствующей полости [42,47,62,134]. Для уменьшения продукции лимфы назначается питание с полным исключением жиров, либо с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов. Среднецепочечные триглицериды этерифицируются с глицерином в короткие триглицериды, не связанные с апобелками, и при всасывании из кишечника из энтероцитов их отток осуществляется сразу в вены портальной системы, минуя лимфатическую систему, тем самым не столь существенно влияя на количество образующейся

лимфатической жидкости. В отличие от них длинноцепочечные жирные кислоты в составе хиломикронов транспортируются лимфатической системой и после этого попадают в венозное русло большого круга кровообращения. Надо отметить, даже прием воды может стимулировать увеличение производства хилезной жидкости на 20%, поэтому все-таки наиболее эффективным является перевод ребенка на парентеральное питание [19,22,26,62,75,82]. Согласно некоторым исследованиям в некоторых случаях хилезный выпот может быть купирован путем назначения только парентерального питания на длительный срок, но это несет в себе риски поражения печени, атрофии кишечника, развития инфекционных осложнений, связанных с длительным использованием центрального венозного катетера и стоянием дренажа [47,62,69,82,134].

Наиболее часто встречающимся в литературе консервативным методом лечения является назначение производного естественного гормона соматостатина – октреотида [5,19,62,68,69,80,82,83]. Впервые соматостатин был применен для лечения хилезного выпота в детском возрасте в 1998 году Рименсбергером [134]. Октреотид обладает аналогичными соматостатину фармакологическими эффектами. Механизм снижения лимфообразования при применении соматостатина и октреотида не до конца изучен. Считается, что предотвращение лимфообразования происходит благодаря уменьшению секреции гормонов желудочно-кишечного тракта (секретина, гастрин), снижению моторики кишечника и висцерального кровотока [19,26,62,75,82,134,137,147,151]. Кроме того, октреотид увеличивает лимфодренажную способность за счет увеличения капиллярной фильтрации и скорости сокращения грудного лимфатического протока [62,75,82,134]. Назначается препарат в дозировке 5-12 мкг/кг/час в непрерывном режиме в отдельный венозный доступ [26,27,68]. Согласно некоторым исследованиям возможно увеличение дозировки октреотида до 20 мкг/кг/час [147]. В настоящее время четких рекомендаций по длительности терапии октреотидом не существует, согласно литературным данным продолжительность использования варьирует в широком диапазоне от 1 до 10 недель

[19,22,26,27,42,62,83]. В целом эффективной терапия соматостатином и его аналогом октреотидом оказывается примерно в половине случаев ее назначения [80,137]. Серьезных побочных эффектов при использовании октреотида как правило не отмечается, однако ограниченный опыт длительного применения не дает возможности в настоящий момент адекватно оценить безопасность данного метода [26,80]. Встречаются единичные публикации, описывающие развитие некротизирующего энтероколита на фоне введения октреотида, что связывают с увеличением сопротивления сосудов и снижением кровотока в кишечнике [26,131] .

При неэффективности длительно проводимой консервативной терапии рассматривается вопрос об оперативном лечении [22,42,62,66,82]. У взрослых пациентов «золотым стандартом» является выполнение лимфографии в предоперационном периоде с целью верификации источника лимфорей [62], однако, это удается не всегда, а у детей грудного возраста применение лимфографии ограничено в силу технических трудностей и возможности развития серьезных побочных эффектов [26]. В случае выявления локализации источника истечения хилезной жидкости при оперативном вмешательстве возможно наложение швов на лимфатический сосуд [45], успех в этом случае может достигать 85%, но при сложных лимфатических аномалиях это часто дает лишь временный эффект. В случае, когда источник установить не удается либо имеются множественные дефекты, применяют различные склерозанты, например, фибриновый клей [64], что, однако, чревато развитием выраженного спаечного процесса и серьезных осложнений при попадании клея в системный кровоток. У пациентов старшего возраста применяют химическое воздействие путем нанесения склерозанта (калиброванного талька, тетрациклина, ванкомицина в различных дозировках, бетадина, раствора смеси бетадина с раствором декстрозы 40%) [37,42,62,66]. Хирургическое лечение у детей грудного возраста оказывается неэффективным в большинстве случаев в силу наличия возрастных анатомических особенностей: у детей раннего возраста цистерна грудного протока выражена слабо, имеется рассыпной тип строения

лимфатического дерева в брюшной полости [82]. Даже при обнаружении источника лимфорей, эффективное его клипирование, как правило, невозможно.

Отсутствие надежного эффекта от описанной консервативной терапии и хирургического лечения обуславливает дальнейший поиск вариантов купирования хилезного выпота. В этой связи был взят за основу успешный опыт применения сиролимуса в лечении сосудистых мальформаций, в том числе лимфатических [59]. В настоящий момент в иностранной литературе существуют единичные данные об успешном применении сиролимуса в случае хилезного выпота у новорожденных и детей грудного возраста. В отечественной литературе подобных исследований не представлено.

Заключение

Учитывая полиэтиологичность ЛМ, отсутствие четких рекомендаций по выбору тактики лечения, необходимо продолжение исследований с целью выработки протокола диагностики и лечения данной патологии. Анализ молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе лимфангиогенеза, имеет решающее значение для понимания патогенеза ЛМ и открывает новые возможности для разработки перспективных методов их лечения [73,76,84].

Таким образом, данные литературы, освещающие проблему диагностики и лечения новорожденных и детей грудного возраста с лимфатическими мальформациями, хоть и достаточно многочисленны, но не дают однозначных рекомендаций по ведению данной группы пациентов. По-прежнему встречается устаревшая терминология, что в значительной степени затрудняет статистический учет данной патологии. В отечественных литературных источниках не отражены в достаточной степени возможности консервативной терапии различных типов лимфатических мальформаций. Лишь ряд работ посвящен данному вопросу. При наличии большого количества предложенных методик хирургического и консервативного лечения пациентов с различными типами лимфатических мальформаций не выработано универсального протокола диагностики и лечения, в том числе синдромальных состояний, и

показаний к выбору того или иного метода лечения. Отсутствуют рекомендации по амбулаторному наблюдению данной группы пациентов. Также не разработан комплекс мероприятий в периоде новорожденности, направленных на предотвращение развития осложнений и рецидивов, что позволило бы улучшить результаты лечения пациентов с лимфатическими мальформациями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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, и.о. главного врача – к.м.н. Э.И.Пильгуй) в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста (заведующая отделением – к.м.н. А.С. Гурская) отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста с операционным блоком (заведующий отделением – О.Н. Наковкин).

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».

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

2.1 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 11) пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с лимфатическими мальформациями кистозного типа (n=22) и пациенты с хилезным выпотом (n=20).

Первую группу составили 22 пациента с простыми (макрокистозными и микрокистозными) лимфатическими мальформациями различной локализации. В данной группе пациентов на диагностическом этапе проводилось ультразвуковое исследование, компьютерная томография с контрастированием объемного образования. Части пациентов для уточнения диагноза выполнялась

биопсия, морфологическое и иммуногистохимическое исследование пораженной ткани. В дальнейшем в зависимости от клинической картины и полученных результатов исследований проводилось склерозирование, радикальное удаление лимфатической мальформации, назначение консервативной терапии. В данной группе проводилась разработка показаний к выбору метода лечения кистозных лимфатических мальформаций. 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. Материалом для проведения исследования служил образец ткани удаляемой при оперативном вмешательстве лимфатической мальформации.

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. Всем детям данной группы на диагностическом этапе выполнялось ультразвуковое исследование, рентгенография органов грудной и брюшной полости с целью исключения острой хирургической патологии. Выявление свободной жидкости в грудной или брюшной полости служило показанием к проведению пункции и дренированию соответствующей полости, биохимическому и цитологическому исследованию полученной жидкости, назначению парентерального питания в соответствии с физиологическими потребностями и консервативной терапии. В данной группе проводилась разработка алгоритма применения консервативной терапии, показаний к назначению иммуносупрессивной терапии сиролимусом. В данной группе также проводилось молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации в гене, кодирующем альфа субъединицу фосфотидил-инозитол-3-киназы. В данной группе материалом для исследования служила хилезная жидкость.

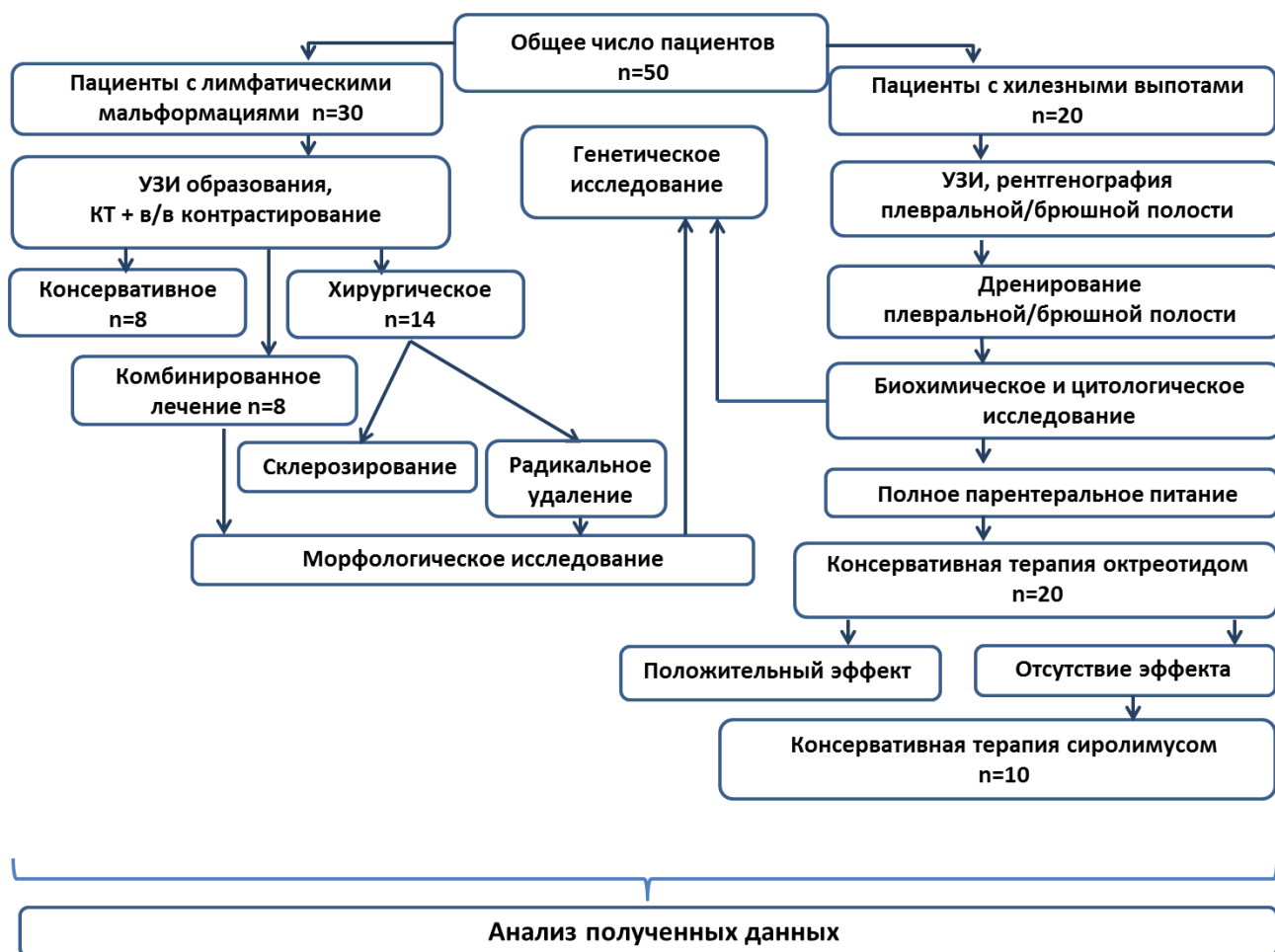


Рисунок 11. Дизайн исследования

Критерии включения:

Возраст пациентов с рождения до 1 года

Наличие кистозной лимфатической мальформации или хилезного выпота

Письменное информированное согласие родителей или законного представителя пациента.

Критерии невключения:

Отказ родителей или законного представителя пациента от участия в исследовании.

2.2. Общая характеристика пациентов

Распределение по возрасту и полу в группе пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями представлены в таблицах 4 и 5. Большую часть больных составили пациенты в возрасте до 3 месяцев, 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.

Таблица 4. 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 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 5. Распределение больных по полу

Пол	Группа пациентов с лимфатическими мальформациями (n=22)		Группа пациентов с хилезным выпотом (n=20)	
	n	%	n	%
Мальчики	12	54,5	11	55,0
Девочки	10	45,5	9	45,0

В таблице 6 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 оказываются 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 6. 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 таблице 7 приведен анализ количественных переменных, оценка которых проводилась в группе пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями. Стоит отметить, что большинство пациентов были доношенными и имели хорошие росто-весовые показатели к моменту рождения. Внутриутробно осложнений, связанных с наличием лимфатической мальформации выявлено не было. Лишь в одном случае было выполнено Кесарево сечение в экстренном порядке по причине развития

жизнеугрожающей пароксизмальной тахикардии у плода, которая развилась вследствие сдавления объемным образованием.

Таблица 7. Описательная статистика антропометрических данных и лабораторных показателей на момент поступления пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями в стационар

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	n	min	max
Срок гестации, Me (нед)	39	38 – 39	22	30	41
Рост при рождении, Me (см)	51	50 – 54	22	40	55
Вес при рождении, M ± SD (г)	3359 ± 661	3066 – 3652	22	1960	4840
Возраст при поступлении, Me (сут)	39	23 – 69	22	4	210
Гемоглобин при поступлении, M ± SD (г/л)	122 ± 27	110 – 133	22	87	188
Альбумин, M ± SD (г/л)	32,92 ± 7,82	29,46 – 36,39	22	16,30	43,40
Объем образования, Me (см ³ =мл)	81,40	24,00 – 251,45	15	6,4	831

В группе пациентов с хилезным выпотом развитие хилоперитонеума отмечено в 13 случаях (65%) и развитие хилоторакса в 7 случаях (35%) (таблица 8). 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.

Таблица 8. Распределение пациентов с хилезным выпотом по локализации процесса

Локализация	Количество (n=20)	
	n	%
Хилоторакс	7	35,0
Хилоперитонеум	13	65,0

В таблице 9 представлен анализ количественных показателей, оцениваемых у пациентов с хилезным выпотом различной локализации.

Таблица 9. Описательная статистика антропометрических данных и лабораторных показателей на момент поступления пациентов с хилезным выпотом в стационар

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	n	min	max
Срок гестации, M ± SD (нед)	37 ± 3	35 – 38	20	28	41
Рост при рождении, Me (см)	50	48 – 52	20	31	62
Масса при рождении, M ± SD (г)	2971 ± 932	2535 – 3407	20	800	4600
Возраст на момент поступления, Me (сут)	24	6 – 122	20	0	347
Масса при поступлении, Me (г)	3590	2485 – 4050	20	1970	13000
Показатель альбумина на момент выявления выпота, M ± SD (г/л)	24,45 ± 6,00	21,64 – 27,25	20	11,30	39,00
Гемоглобин, M ± SD (г/л)	105 ± 18	97 – 114	20	74	137
Цитоз в дренажной жидкости, Me (10x9/л)	8,43	2,28 – 13,49	20	0,11	33,49

Таблица 9. Продолжение

Лимфоциты в дренажной жидкости, Ме (%)	83,60	79,60 – 88,65	20	58,40	95,00
Триглицериды в дренажной жидкости, Ме (ммоль/л)	2,27	1,18 – 11,21	20	0,30	60,09
Количество отделяемого, Ме (мл/кг)	24	15 – 53	20	7	240
Максимальное количество отделяемого, Ме (мл/сут)	85	40 – 238	20	20	600
Возраст на момент постановки диагноза и назначения терапии октреотидом, Ме (сут)	33	8 – 123	20	0	347
Дозировка октреотида, Ме (мг/кг/час)	10	10 – 10	20	5	12
День получения эффекта в виде полного отсутствия отделяемого, М ± SD (сут)	5,64 ± 1,39	4,84 – 6,45	14	3,00	8,00
Длительность терапии октреотидом, Ме (сут)	9,00	7,00 – 10,25	20	5,00	18,00

Таблица 9. Продолжение

Количество отделяемого на момент начала терапии сиролимусом, M ± SD (мл)	244 ± 215	19 – 470	6	47	600
Возраст на момент начала терапии сиролимусом, Me (сут)	140	70 – 143	6	24	157
Дозировка сиролимуса, Me (мг/сут)	0,20	0,12 – 0,20	6	0,10	0,20
Купирование лимфореи от начала терапии сиролимусом, Me (сут)	12,50	9,00 – 13,75	6	8,00	35,00
Длительность курса сиролимуса, Me (нед)	10	8 – 15	6	8	16
Сутки после операции, Me (сут)	12 ± 6	8 – 16	13	3	22

Согласно данным гестационного возраста большая часть пациентов были доношенными, однако, это не позволяет с уверенностью исключить наличие хилезного выпота, связанного с незрелостью лимфатической системы. Также далеко не у всех пациентов можно было выявить взаимосвязь развития лимфореи с проведением оперативного вмешательства, учитывая послеоперационные сутки и локализацию. 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.

Таблица 10 . Распределение пациентов по характеру выпота по отношению к оперативным вмешательствам в анамнезе

Показатели	Категории	n	%	95% ДИ
Характер выпота	Послеоперационный выпот	3	15,0	3,2 – 37,9
	Первичный выпот	17	85,0	62,1 – 96,8
Оперативные вмешательства в анамнезе	Отсутствие	7	35,0	15,4 – 59,2
	Наличие	13	65,0	40,8 – 84,6
Эффект от терапии октреотидом	Нет	6	30,0	11,9 – 54,3
	Да	14	70,0	45,7 – 88,1

Из таблицы 10 видно, что терапия октреотидом была эффективна в 70% случаев, у 30% пациентов потребовался поиск других путей купирования хилезного выпота.

2.3 Методы обследования

Физикальное обследование

Физикальное обследование всех пациентов при поступлении в стационар проводилось по общепринятому плану: тщательный сбор анамнеза и клинический осмотр, оценка антропометрических данных и физического развития, осмотр по всем органам и системам, выявление жалоб, связанных с наличием врожденного порока лимфатической системы. Все дети осматривались клиническим генетиком с целью уточнения наличия стигм дизэмбриогенеза, признаков синдромальных состояний. Учитывая диагноз лимфатической мальформации проводился прицельный осмотр на наличие у ребенка признаков расстройств спектра синдромов избыточного роста (избыточное разрастание жировой, мышечной, костной или нервной ткани

наличие кожных проявлений в виде эпидермального, себорейного невуса, пятен по типу «кофе с молоком»).

Лабораторные методы исследования

Всем пациентам при поступлении выполнялся стандартный набор лабораторных исследований перед проведением оперативного вмешательства: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма. Пациентам с кистозными лимфатическими мальформациями, учитывая наличие объемного образования, проводилось исследование онкомаркеров (альфафетопротеина, ферритина, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, нейроспецифической енолазы). В течение всего периода лечения проводился регулярный контроль показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, в первую очередь оценивался уровень маркеров воспаления, альбумина, электролитов. Микробиологическое исследование из различных локусов с определением чувствительности к антибиотикам позволяло санировать при необходимости очаги инфекции. При выявлении выпота в брюшной и грудной полости с целью подтверждения хилезного характера выпота в брюшной или грудной полости выполнялось биохимическое и цитологическое исследование полученной при дренировании жидкости. Забор материала для исследования концентрации сиролимуса в плазме крови производился перед утренним приемом препарата в количестве 2,0 мл в пробирку с ЭДТА. Контроль концентрации проводился на 7 сутки от момента назначения терапии и далее каждые 10 дней.

Все исследования выполнялись на базе отделения лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (зав. отделением – д.м.н. Семикина Е.Л.).

Инструментальные методы обследований

Ультразвуковое исследование с доплерографией

Ультразвуковое исследование проведено всем пациентам на базе отделения ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (и.о. зав. отделением – Хазыкова Д.В.) на аппаратах экспертного класса Voluson-E8 (General Electric, США) и MyLab Alpha (Esaote,

Италия) с использованием конвексного и линейного датчиков. Метод является неинвазивным широкодоступным скринингом для выявления различных типов кистозных лимфатических мальформаций и хилезного выпота и обладает низкой лучевой нагрузкой при высокой степени информативности.

При проведении ультразвукового исследования оценивается локализация, размер образования, наличие или отсутствие кровотока, что может являться важным диагностическим признаком, характер содержимого, наличие или отсутствие взвеси в полости, что является признаком наличия кровоизлияния или инфицирования. Крайне важно оценить характер кистозной лимфатической мальформации: крупнокистозная, мелкокистозная, смешанная.

При выявлении свободной жидкости в грудной или брюшной полости можно оценить примерное ее количество и характер.

Ультразвуковое исследование также является методом контроля наличия или отсутствия рецидивов в отдаленном периоде.

Рентгенография

Исследования выполнялись на базе рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом (зав. отделением – д.м.н. Цыгина Е.Н.). При необходимости выполнялась обзорная рентгенография органов грудной и брюшной полости в вертикальном положении. При кистозных лимфатических мальформациях оценивалась локализация и размер образования, при хилезном выпоте отмечалось наличие признаков свободной жидкости в брюшной или грудной полости, а также наличие или отсутствие данных за острую хирургическую патологию.

Компьютерная томография

С целью уточнения характера и распространенности процесса детям с кистозными комбинированными формами лимфатической мальформации выполнялась компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Исследование проводилось на базе отделения лучевых методов диагностики (зав. отделением – к.м.н. Аникин А.В.)

При проведении данного исследования оценивается локализация и распространенность процесса, тип образования (крупнокистозный, мелкокистозный, смешанный), характер содержимого, наличие или отсутствие кровотока.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Гистологическое исследование проводилось на базе патологоанатомического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением – Куликов К.А.). После фиксации материала в растворе 10% нейтрального формалина проводится гистологическая обработка тканей: обезвоживание и пропитка образца парафином («Tissue-Tek VIP6 AI», Япония), формирование парафиновых блоков («Tissue-Tek AutoTec a120», Япония) изготовление срезов толщиной 2-3 мкм на микротоме HM340E с системой переноса срезов STS («Termo Scientific» Великобритания). Нарезанные препараты наносятся на предметные стекла, проводится окрашивание гематоксилин-эозином («Tissue-Tek prisma», Япония), иммунные реакции с моноклональными антителами, характерными для лимфэндотелиальных клеток: CD31, CD34, Podoplanin («Ventana BenchMark XT», Германия). Окрашенные препараты заключали под пленку («Tissue-Tek film», Япония), морфологическое исследование проводили методом световой микроскопии («Nikon eclipse NI», Япония).

Молекулярно-генетическое исследование

Материалом для проведения молекулярно-генетического исследования при кистозных лимфатических мальформациях явились образцы пораженной ткани (ткани лимфатической мальформации), фиксированные формалином и залитые в парафиновые блоки по стандартной методике. При хилезном выпоте на исследования отправлялся образец хилезной жидкости. Исследование проводилось методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции (ddPCR). Однако, учитывая недостаточную глубину прочтения, результат данного метода учитывался только при положительном ответе. Отрицательные данные указывали на необходимость проведения секвенирования нового

поколения (NGS) с глубоким покрытием. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова (директор – д.м.н. академик РАН Куцев С.И.)

2.4 Методы лечения

Техника склерозирования крупнокистозной лимфатической мальформации

Данная манипуляция у детей раннего возраста всегда выполняется под ингаляционным масочным наркозом.

В асептических условиях после обработки операционного поля раствором антисептика под контролем УЗИ проводится пункция образования в месте наибольшей флюктуации, устанавливается дренажный катетер, содержимое опорожняется. Через катетер в полость образования вводится вспененный склерозирующий препарат (лауромакрогол-400) до тугого наполнения полости мальформации. Накладывается давящая асептическая повязка на 1–2 суток. При необходимости процедура повторяется.

В нашем исследовании склерозирование крупнокистозных лимфатических мальформаций выполнено 7 пациентам с поверхностным расположением образования в области шеи в двух случаях, в челюстно-лицевой области (щека) в двух случаях и двум пациентам с комбинированным поражением склерозирование выполнялось в качестве первого этапа перед радикальным удалением (один пациент с локализацией образования в челюстно-лицевой области с распространением на область шеи и у одного пациента образование располагалось в области шеи с распространением в область подмышки). В 1 случае потребовалось проведение повторного склерозирования в связи с получением недостаточно выраженного эффекта после первой процедуры. В одном случае имело место осложнение в виде инфицирования полости лимфатической мальформации, купированное назначением антибактериальной терапии.

Удаление лимфатической мальформации

Проведение хирургического вмешательства сопровождается комбинированным общим обезболиванием.

В асептических условиях после обработки операционного поля раствором антисептика выполнялся разрез в области образования, проводилось максимально радикальное выделение объемного образования в пределах здоровых тканей. Рана послойно ушивалась.

Радикальное удаление образований в нашей работе выполнено у 13 пациентов, двум пациентам проведено оперативное вмешательство отсроченно после проведения склерозирования. У данной группы пациентов преимущественной локализацией оказалась брюшная полость (n=7) и забрюшинное пространство (n=2), 3 пациента с крупнокистозной мальформацией в области шеи, из них у одного с прорастанием образования в средостение, 1 пациент с локализацией в области подмышки.

При локализации образования в брыжейке кишки выполнялась лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, выделение образования в пределах здоровых тканей. При прорастании образования в стенку кишки проводилась резекция пораженного участка (n=3), наложение межкишечного анастомоза. Протяженность удаленного участка составляла в среднем 11 см, что, учитывая, нормальную общую длину кишки не повлияло на пищеварительную функцию. Восстановление пассажа по кишечнику происходило в срок от 2 до 5 дней.

При наличии интактной стенки кишки резекция не проводилась, восстановление пассажа по кишечнику происходило на 2-4 послеоперационные сутки, в среднем на 3 послеоперационные сутки.

Осложнения в послеоперационном периоде в виде лимфореи отмечались в 5 случаях, купированные назначением консервативной терапии, в 4 случаях назначением октреотида и в 1 случае в силу неэффективности терапии октреотидом потребовалось назначение иммуносупрессивной терапии сиролimusом.

Консервативная терапия

При выявлении лимфореи пациентам на первом этапе назначалась терапия синтетическим аналогом соматостатина – октреотидом. Назначение препарата проводилось «off label» в соответствии с критериями наличия жизнеугрожающего состояния, отсутствия зарегистрированной патогенетической терапии, описанной эффективности от применения. Введение препарата проводилось внутривенно в отдельный венозный доступ в непрерывном режиме в дозировке 10-12 мкг/кг/час на фоне полного парентерального питания. При купировании лимфореи проводилась постепенная отмена препарата и восстановление энтеральной нагрузки лечебной смесью с пониженным содержанием длинноцепочечных жирных кислот и повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов. При отсутствии тенденции к снижению количества отделяемого в течение 10-14 дней, пациентам назначалась иммуносупрессивная терапия сиролимусом, октреотид отменялся. Препарат назначался в виде раствора для приема внутрь 1 мг/мл. Таблетированная форма не может использоваться у детей раннего возраста, поскольку согласно инструкции делить таблетку перед приемом нельзя, это изменяет фармакокинетические свойства препарата. Кроме того, на концентрацию в плазме крови оказывает количество жидкости, в которой раствор для приема внутрь дополнительно разводится непосредственно перед приемом. Стартовая дозировка составляла 0,1 мл/сутки в два приема вне зависимости от веса ребенка. Прием препарата необходимо производить строго в одно и то же время с интервалом в 12 часов, через 3 часа после приема пищи. Титрование дозировки производилось согласно рекомендациям по дозированию сиролимуса для детей раннего возраста с кистозными лимфатическими мальформациями и под контролем концентрации в плазме крови каждые 10-14 дней. Терапевтический коридор концентрации 10-15 нг/мл. После купирования лимфореи проводилось постепенное восстановление энтеральной нагрузки лечебной смесью с пониженным содержанием длинноцепочечных триглицеридов. В течение последующих 2-4 месяцев проводился курс поддерживающей терапии, затем постепенная отмена

препарата под контролем ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Особенности питания

В остром периоде для купирования хилезного выпота с целью уменьшения количества продуцируемой лимфы показано назначение полного парентерального питания. Исключается даже прием воды, поскольку в некоторых исследованиях было показано, что даже это увеличивает количество формирующейся лимфатической жидкости. Парентеральное питание назначалось согласно стандартным возрастным рекомендациям. После купирования хилезного выпота восстановление энтеральной нагрузки возможно с использованием специализированных лечебных смесей с пониженным содержанием длинноцепочечных жирных кислот и с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов. Соблюдение строгой низкожировой диеты показано в течение 1-2 месяцев после купирования хилезного выпота, в течение следующих двух месяцев возможно введение прикорма за счет продуктов, не содержащих жиров, такие как фруктовые и овощные пюре. По истечении этого срока при отсутствии признаков накопления жидкости в грудной или брюшной полости возможно постепенное введения жиров вплоть до возрастной нормы.

2.5 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С КИСТОЗНЫМИ ЛИМФАТИЧЕСКИМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в статье: 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 новорождённых и детей грудного возраста. Российский педиатрический журнал. 2023;26(4): 242–251.

Для разработки алгоритма ведения пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями в периоде новорожденности и у детей грудного возраста нами был проведен анализ результатов лечения 22 пациентов за период с октября 2017 года по август 2024 года в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей».

Среди кистозных лимфатических мальформаций в нашем исследовании наиболее часто встретилась крупнокистозная форма (n=15). Мелкокистозная форма кистозной лимфатической мальформации диагностирована в 5 случаях, смешанная форма - в 2 случаях.

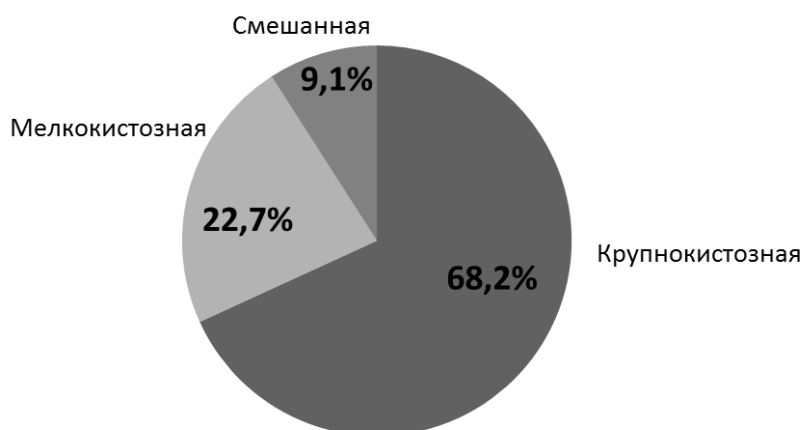


Рисунок 12. Распределение по характеру образований

При рассмотрении распределения по характеру мальформации в зависимости от глубины расположения было выявлено, что при поверхностной локализации значительно преобладает крупнокистозная форма.

Таблица 11. Анализ характера кистозной лимфатической мальформации в зависимости от глубины расположения

Показатель	Тип мальформации	Расположение		p
		Поверхностное	Глубокое	
Характер мальформации	Мелкокистозная	0 (0,0)	5 (50,0)	0,017*
	Крупнокистозная	11 (91,7)	4 (40,0)	
	Смешнная	1 (8,3)	1 (10,0)	

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

В соответствии с представленной таблицей 11 при оценке мелкокистозная/крупнокистозного в зависимости от локализации наружная/внутренняя, нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,017$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

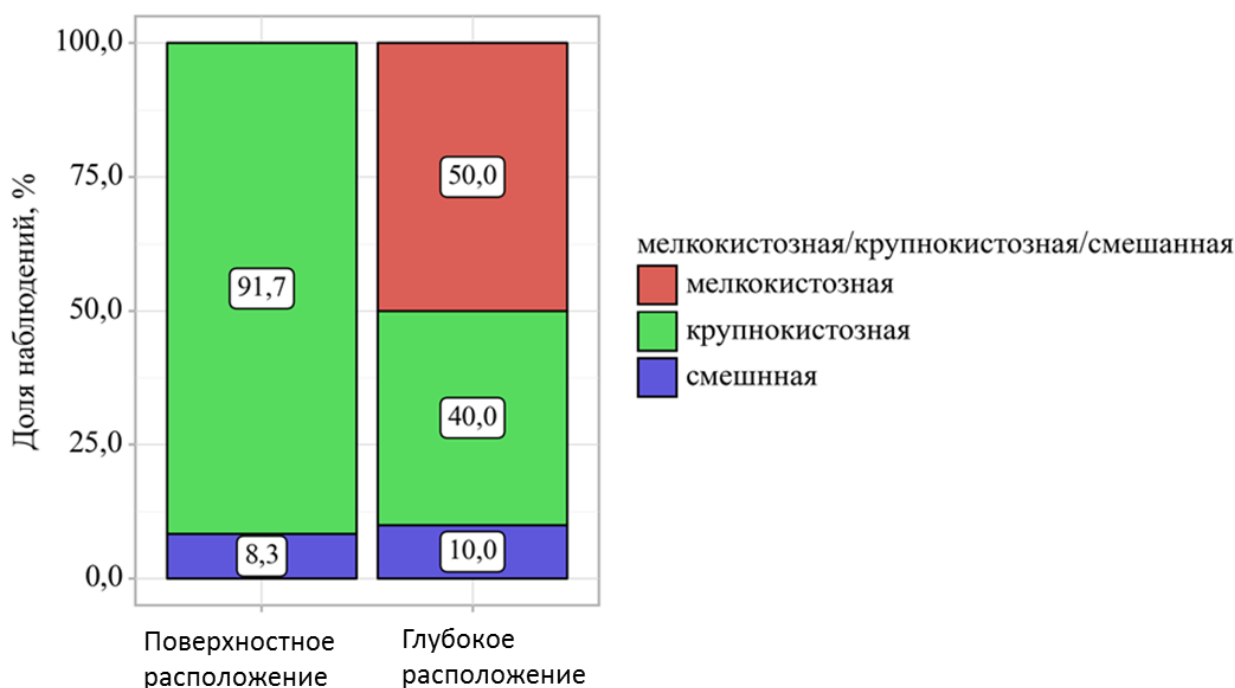


Рисунок 13. Анализ характера лимфатической мальформации в зависимости от расположения поверхностное/внутреннее

Проведенный анализ влияния объема лимфатической мальформации, а соответственно патологических потерь в полость образования на лабораторные показатели периферической крови пациентов при поступлении в стационар.

Таблица 12. Анализ лабораторных показателей в зависимости от объема мальформации

Показатели	Категории	Объем образования (см ³ =мл)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	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	24,00	15,70 – 90,98	8	0,016*
	Гипоальбуминемия	251,45	37,38 – 310,70	8	

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

Исходя из полученных данных объем образования оказывал значимое влияние на показатель альбумина (таблица 12), что объясняется существенными потерями белка в полость лимфатической мальформации ($p = 0,016$) (используемый метод: *U*-критерий Манна–Уитни). При анализе других показателей периферической крови статистически достоверной разницы не выявлено ($p = 0,064$, $p = 0,205$ соответственно) (используемые методы: *U*-критерий Манна–Уитни, Критерий Краскела–Уоллиса). Гипоальбуминемия выявлена у половины пациентов, которым на основании проведенной компьютерной томографии удалось рассчитать объем мальформации.

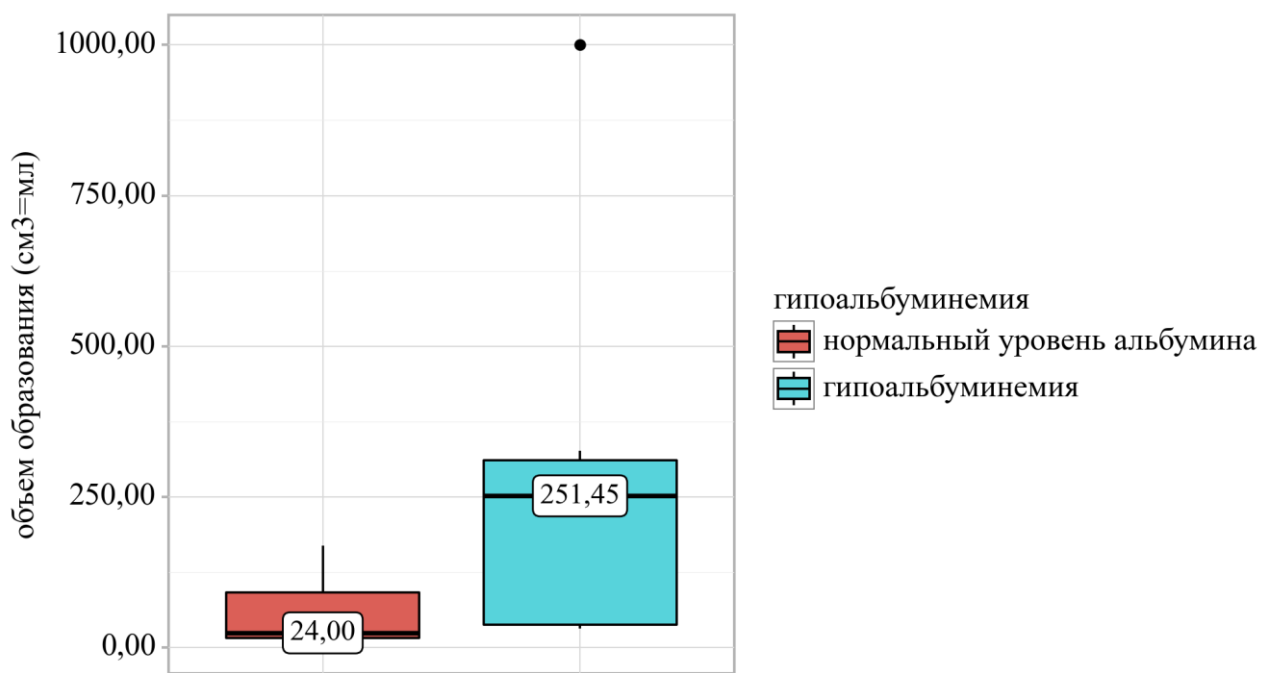


Рисунок 14. Влияние объема образования на уровень альбумина

Всем детям с кистозными лимфатическими мальформациями на диагностическом этапе выполнялось исследование уровня онкомаркеров (альфафетопротеина, ферритина, щелочной фосфотазы, лактатдегидрогеназы, нейроспецифической енолазы). Учитывая доброкачественный характер поражения, уровень онкомаркеров не превышал допустимые значения ни у одного из пациентов, в связи с этим статистический анализ данных показателей не проводился.

Таблица 13. Взаимосвязь расположения мальформации и выбранного метода лечения

Метод лечения	Расположение	
	Поверхностное n (%)	Глубокое n (%)
Хирургический	11 (91,7)	9 (90)
Консервативная терапия	1 (8,3)	1 (10)

Выбор метода лечения зависел от расположения, характера лимфатической мальформации, объема поражения (таблица 13). 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. Отсутствие возможности проведения оперативного вмешательства было связано с обширностью поражения с одним случае (поражение всей области верхних конечностей и туловища) и сложной анатомической локализацией в другом случае (поражение области надбровной дуги, переносицы, крыла носа, медиального отдела левой орбиты, лобного отростка верхней челюсти слева, области языка и гортаноглотки).

У 40% пациентов (n=8) в предоперационном периоде отмечалось развитие осложнений в результате сдавления жизненноважных органов объемным образованием в виде дыхательной недостаточности, частичной кишечной непроходимости, пароксизмальной тахикардии (таблица 14). В основном к развитию осложнений приводили крупнокистозные образования (n=6, 75%), в одном случае имел место мелкокистозный характер процесса и в одном – смешанный.

Таблица 14. 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)

В нашем исследовании наиболее часто осложнения, связанные со сдавлением соседних органов вызывали крупнокистозные образования, локализовавшиеся в брюшной полости.

Поверхностно расположенные мальформации реже вызывают развитие осложнений, связанные со сдавлением. При поверхностном расположении крупнокистозной мальформации методом выбора являлось склерозирование, в нашем исследовании данный вид лечения был применен у 7 пациентов (9,1%). При остутствии возможности проведения малоинвазивной процедуры (n=13, 90,9%) выполнялось удаление образования. В дальнейшем двум пациентам

проведено повторное склерозирование в связи с неполным регрессом мальформаций, в одном случае на втором этапе проведено удаление образования после предварительного склерозирования полости мальформации.



Рисунок 15. Распределение по методам лечения на первом этапе

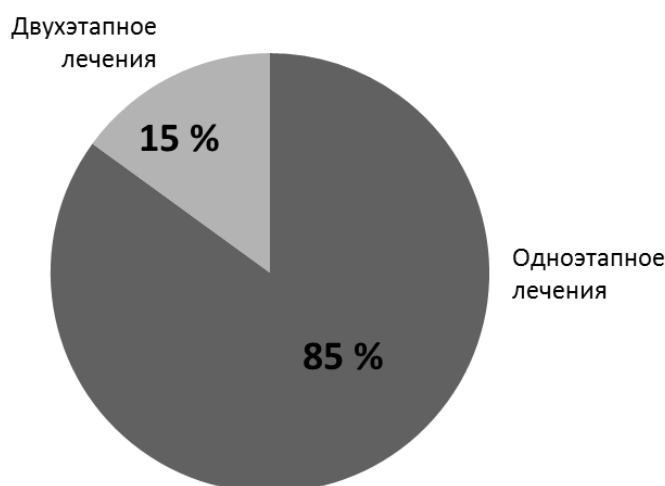


Рисунок 16. Распределение по количеству этапов лечения

Таким образом, одноэтапное хирургическое лечение проведено 85% пациентов (n=17), 15% пациентов потребовалось двухэтапное лечение (n=3) (рисунок 16). 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.

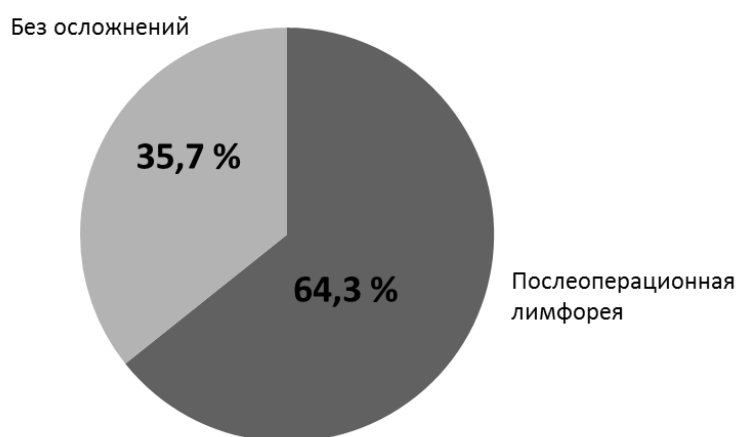


Рисунок 17. Распределение в зависимости от послеоперационных осложнений

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 (рисунок 17).

Таблица 15. 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)	-	-	-	-

Наибольшее количество осложнений в виде послеоперационной лимфореи отмечено после удаления образований, локализовавшихся в брюшной полости (таблица 15). С целью купирования лимфореи на первом этапе проводилось назначение консервативной терапии синтетическим аналогом соматостатина октреотидом. В 4 случаях данная терапия была эффективна, купирование лимфореи достигалось на 3-4 сутки, в 1 случае в виду отсутствия эффекта от проводимой терапии в виде снижения количества хилезного отделяемого по

дренажу назначена иммуносупрессивная терапия сиролимусом с положительным эффектом на 6 сутки (таблица 16).

Таблица 16. Терапия послеоперационных осложнений

Показатель	Категории	n	%
Терапия осложнений	Октреотид	4	80
	Сиролимус	1	20

Нами было сделано предположение, что одними из возможных факторов, влияющих на вероятность развития послеоперационной лимфореи могут быть характер и объем образования. С этой целью был проведен анализ влияния объема и характера образования на факт развития послеоперационной лимфореи (таблица 17).

Таблица 17. Анализ влияния объема образования на развитие послеоперационной лимфореи

Показатель	Категории	Объем образования V			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
осложнения	Отсутствие осложнений	56,20	30,10 – 249,40	6	0,439
	Лимфорея	220,60	170,15 – 251,45	3	

При анализе Объем образования V в зависимости от наличия осложнений, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,439$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни). Таким образом, установлено, что объем образования не влияет на риск развития лимфореи в послеоперационном периоде. Проведенный анализ зависимости характера мальформации на развитие осложнений не выявил статистически значимых отличий ($p = 0,502$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (таблица 18). При проведении данного анализа можно отметить, что крупнокистозные образования все-таки несколько реже приводят к развитию послеоперационной лимфореи (рисунок 19).

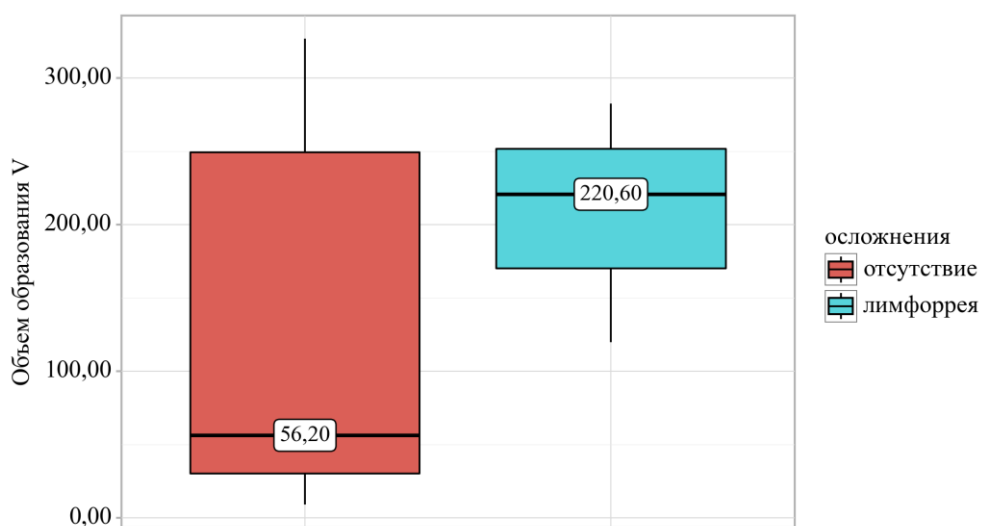


Рисунок 18. Влияние объема образования на развитие осложнений.

Таблица 18. Анализ влияния характера мальформации на развитие послеоперационной лимфорреи

Показатель	Категории	Характер мальформации			p
		Мелкокистозная	Крупнокистозная	Смешнная	
Наличие послеоперационной лимфорреи	Нет	2 (50,0)	10 (76,9)	1 (50,0)	0,502
	Да	2 (50,0)	3 (23,1)	1 (50,0)	

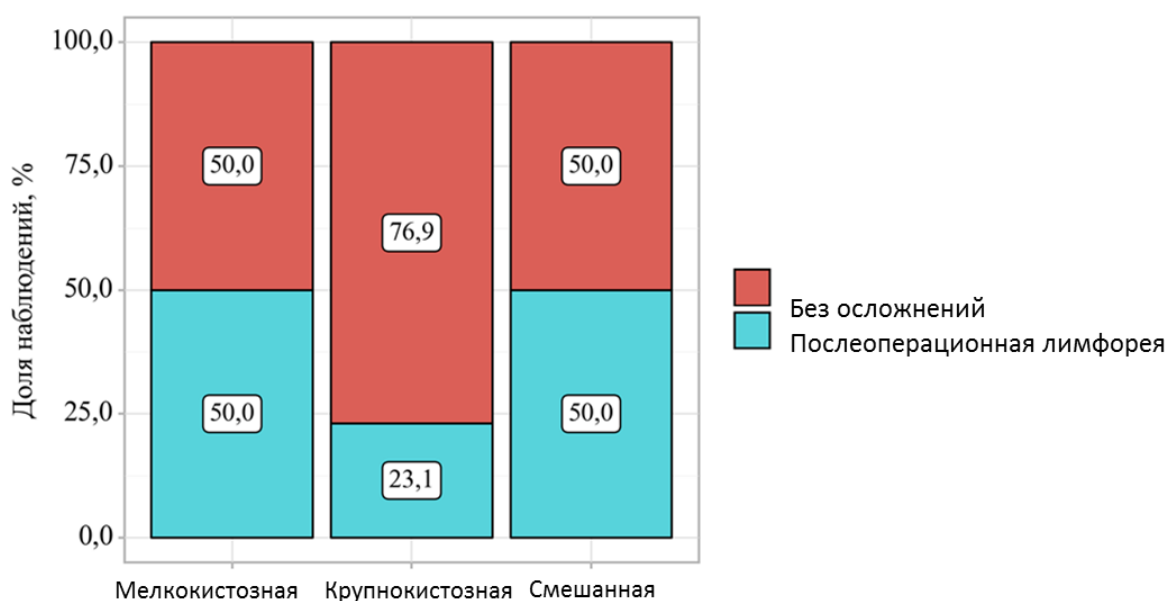


Рисунок 19. Анализ влияния характера мальформации на развитие послеоперационной лимфорреи

Четырнадцать пациентам, которым было проведено удаление образования, выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью верификации мутации PIK3CA. Проведенное исследование показало наличие искомой мутации в 85,7%.

Таблица 19. Наличие мутации PIK3CA

Показатель	Категории	Генетическое исследование	
		n	%
Наличие мутации PIK3CA	Отсутствие	2	14,3
	Наличие	12	85,7

Анализ точек мутации показал, 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.

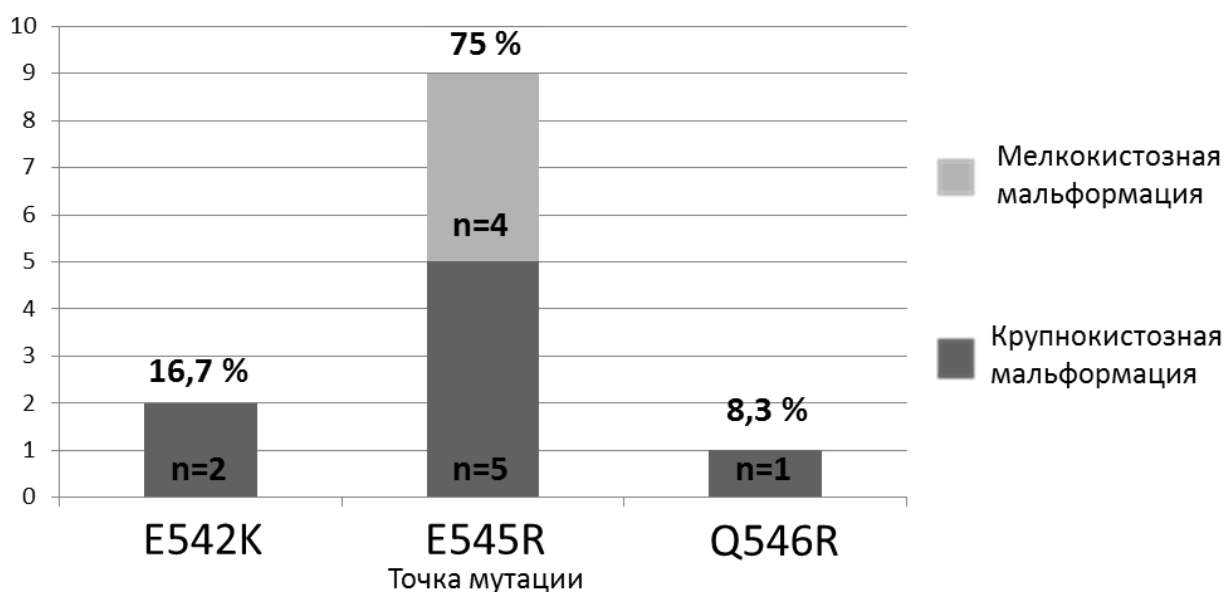


Рисунок 20. Распределение по точкам мутации

Мутация PIK3CA в точке E545R с одинаковой частотой встречается в крупно- и мелкокистозной мальформации.

Двум пациентам (9%) по совокупности клинических проявлений был выставлен диагноз редкого расстройства спектра синдромов избыточного роста – CLOVES-синдром, у обоих пациентов определены мутации в «горячих точках»: E545R в одном случае и в одном случае E542K.

Клинические примеры

Клинический пример 1

Пациент П поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста с жалобами на наличие объемного образования брюшной полости больших размеров.

Аntenатально при проведении второго скрининга установлен диагноз – объемное образование брюшной полости, на 30 неделе гестации у ребенка выявлены нарушения сердечного ритма в связи чем выполнено кесарево сечение по экстренным показаниям. Состояние ребенка после рождения было расценено как тяжелое за счет явлений дыхательной недостаточности, в течение двух суток проводилась искусственная вентиляция легких, затем ребенок был переведен на самостоятельное дыхание. По результатам проведенной телемедицинской консультации рекомендован перевод ребенка в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При поступлении у ребенка выявлена пароксизмальная тахикардия, ЧСС до 349 уд/мин, ребенок консультирован кардиологом, проведено обследование, назначена терапия. Вес ребенка при поступлении 2560 г.

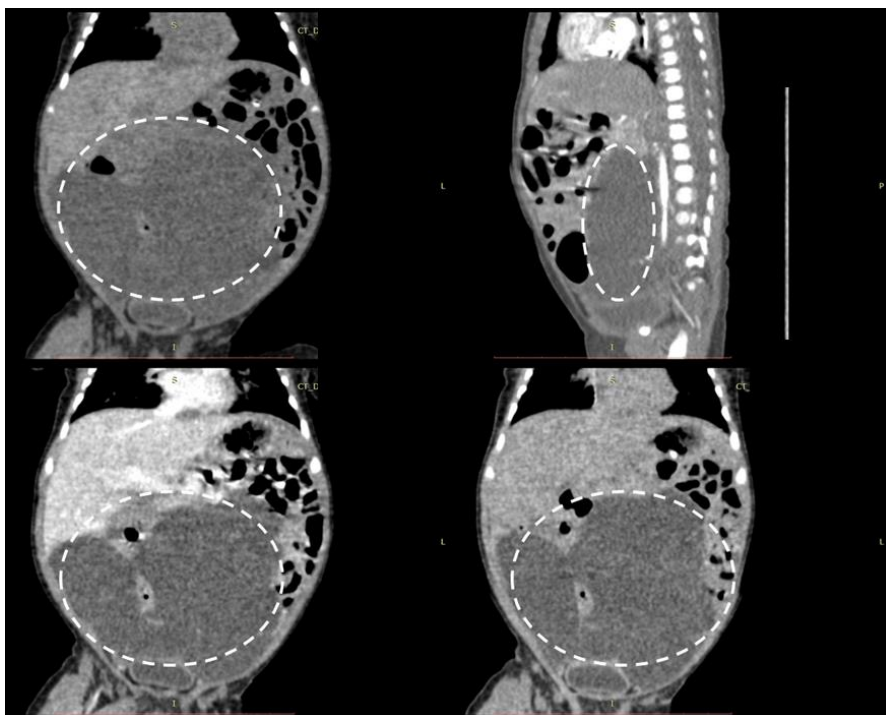


Рисунок 21. Компьютерная томография

По данным компьютерной томографии (рисунок 21) в проекции брыжейки кишки, охватывая муфтообразно сигмовидную кишку, распространяясь на левые и правые отделы брюшной полости, визуализируется гигантское жидкостной плотности многокамерное образование с тонкими стенками, общими примерными размерами 49 x 106 x 83 мм, при внутривенном контрастировании образование не накапливает контрастный препарат.

Выполнено оперативное вмешательство: лапаротомия, удаление объемного образования брюшной полости. По вскрытии брюшной полости выявлено, что практически все свободное пространство занимает кистозное многокамерное тонкостенное образование со светложелтой жидкостью (рисунок 22). При ревизии петли тонкой кишки эвентрированы в рану, прорастаний стенки и брыжейки тонкой кишки новообразованием не определяется. Объемное образование исходит из брыжейки толстой кишки, на протяжении около 6 см интимно прилегает к стенке кишки. Визуально образование удалено радикально.

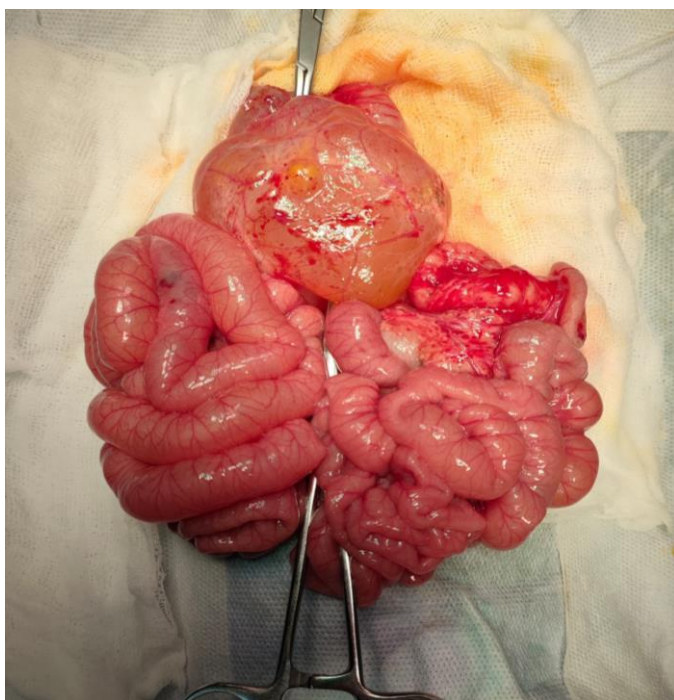


Рисунок 22. Образование интраоперационно

В послеоперационном периоде при возобновлении энтеральной нагрузки отмечались явления лимфорейи максимально до 80 мл/сутки (30 мл/кг),

хилезный характер жидкости подтвержден лабораторно (цитоз – $3,84 \times 10^9$, лимфоциты – 69%, триглицериды 18,94 ммоль/л) (рисунок 23).



Рисунок 23. Хилезное отделяемое по дренажу

Назначена терапия октреотидом в дозировке 10 мкг/кг/час. В течение последующих трех дней явления хилоперитонеума купированы, дренаж удален на четвертые послеоперационные сутки (рисунок 24), энтеральная нагрузка восстановлена до возрастного объема специализированной молочной смесью с пониженным содержанием длинноцепочечных триглицеридов и повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов.

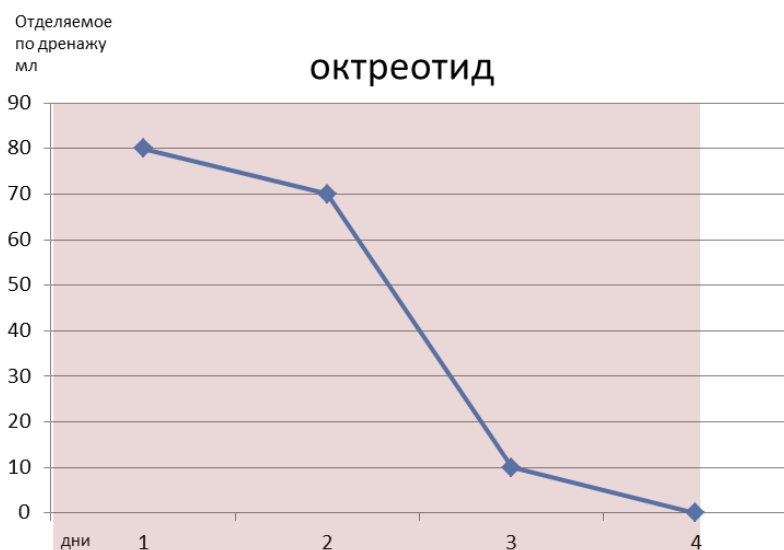


Рисунок 24. Динамика количества отделяемого по дренажу

Проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование. Полостное образование выстлано плоским эпителием положительным для CD31 (рисунок 25) и Podoplanin (рисунок 26), являющимися основными маркерами лимфатической ткани. В полостях и по периферии лимфоцитарные скопления фолликулярного строения (рисунок 27).

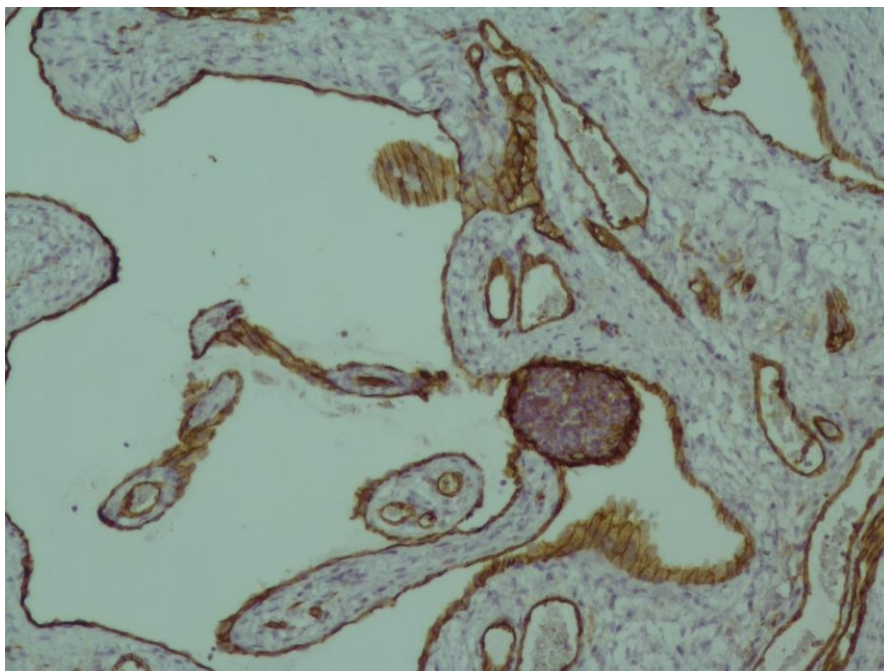


Рисунок 25. Иммуногистохимическое исследование с CD31

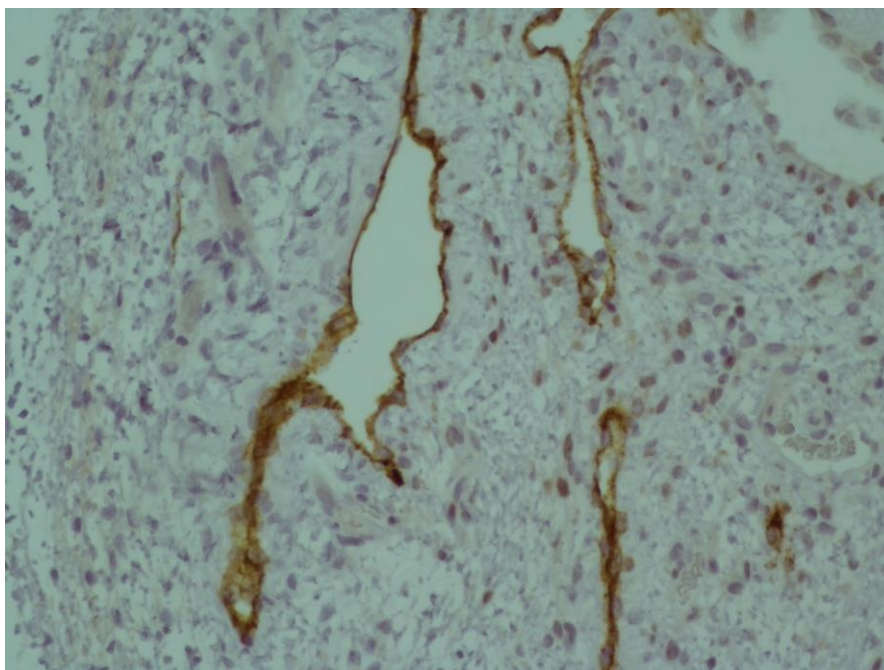


Рисунок 26. Иммуногистохимическое исследование с Podoplanin (Подопланин)

Ребенку выполнено молекулярно-генетическое исследование, методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции выявлено наличие мутации E545K в гене PIK3CA. Ребенок в настоящий момент находится на амбулаторном наблюдении детским онкологом, при выявлении рецидива или других клинических проявлений спектра синдромов избыточного роста ребенку будет назначена таргетная консервативная терапия.

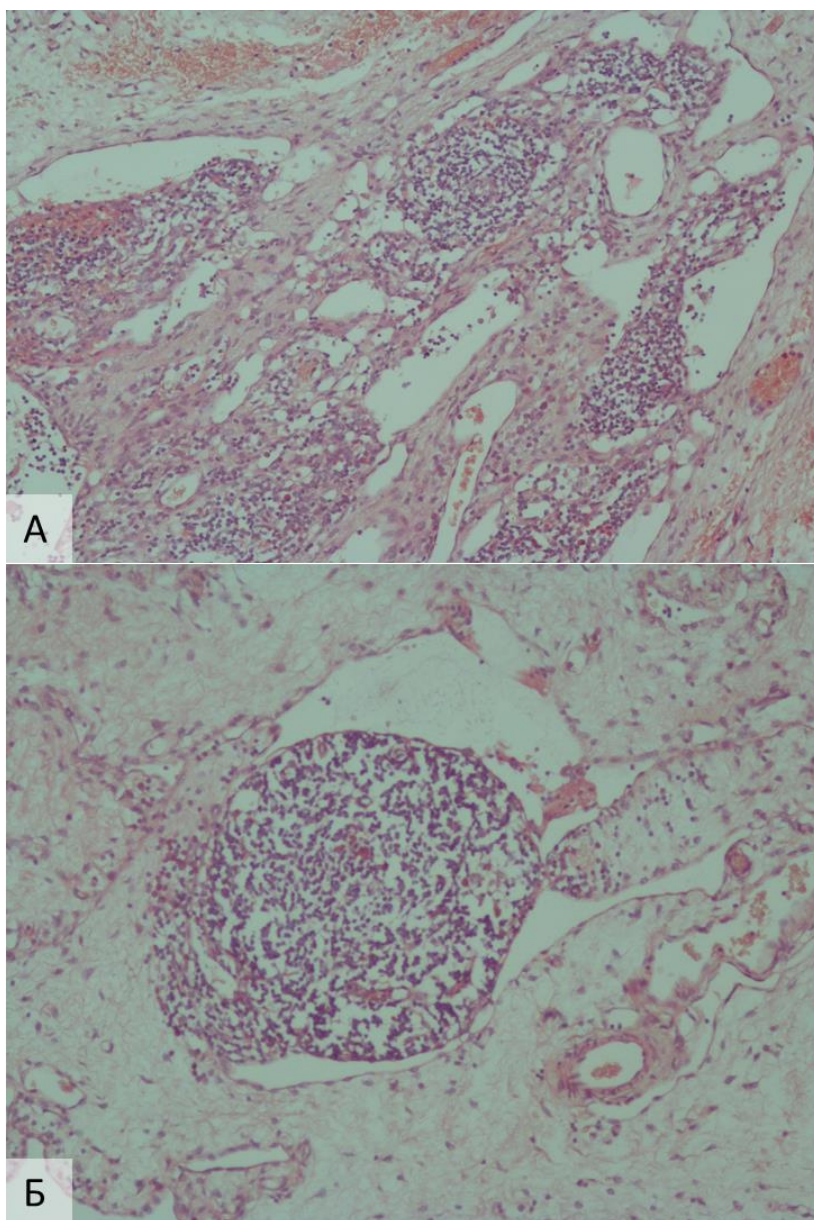


Рисунок 27. Лимфоцитарные скопления фолликулярного типа

На сегодняшний день проведение специфической терапии не требуется, поскольку у ребенка не выявлено клинических проявлений расстройств спектра синдромов избыточного роста и высока вероятность, что ткани, содержащие мутацию удалены в полном объеме.

Клинический пример 2

Пациент Ф поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста из родильного дома в связи с наличием объемного образования в области шеи.

Ребенок от 5 беременности, 2 срочных оперативных родов путем, вес при рождении 3555 г, состояние после рождения средней степени тяжести за счет наличия объемного образования в области шеи. Вес ребенка при поступлении 3500 г. Состояние ребенка при поступлении расценено как тяжелое за счет явлений дыхательной недостаточности из-за компрессии трахеи объемным образованием. Ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии на респираторной поддержке СРАР.

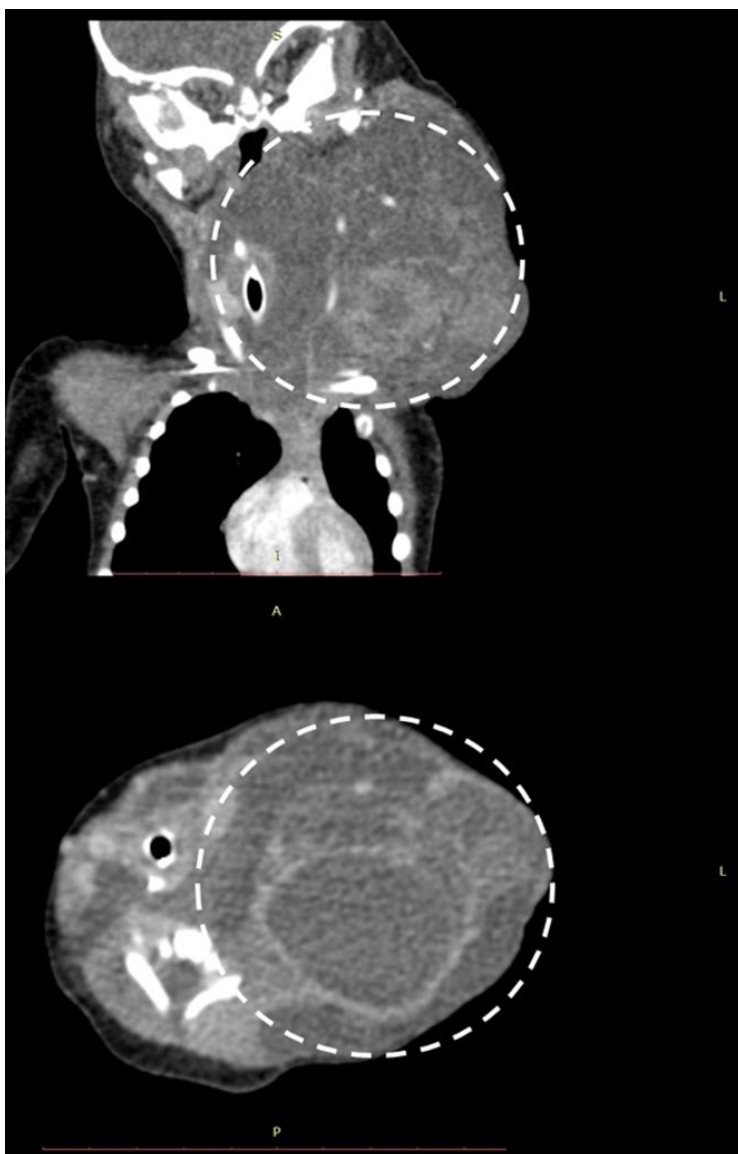


Рисунок 28. Компьютерная томография

По данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием (рисунок 28) получены следующие результаты: по переднебоковой поверхности шеи слева с распространением в верхнее средостение определяется дополнительное образование неоднородной структуры, жидкостной плотности неправильной формы с перегородками в структуре, размерами 95x94x69мм. Стенки толщиной до 1,5-2мм. После в/в контрастирования данных за накопление контрастного препарата не определяется, левая общая сонная артерия проходит в структуре образования, левая подключичная артерия интимно прилежит к образованию по задней поверхности. Также в структуре образования проходит яремная вена, неравномерно варикозно расширена в нижней трети и оттеснена кпереди, инвазии в прилежащие структуры не определяется, костно-деструктивных изменений не визуализировано.

Ребенку выполнено оперативное вмешательство: удаление объемного образования. При выделении образования выявлено, что оно представлено разнокалиберными кистами разного диаметра максимально до 3-4 см, интимно прилежащих к окружающим мышцам, сосудам и нервам. Содержимое кист - от светло-желтого до темно-бурого гемолизированная кровь. При вскрытии одной из кист выделилось густое гнойное отделяемое. Из образования выделены наружная и общая сонная артерия, подъязычная артерия, внутренняя яремная вена, блуждающий нерв. Учитывая, что образование уходит в подчелюстную область, а также интимно прилегает к трахее и пищеводу, опускаясь в переднее средостение, радикально удалить все кисты не представляется возможным. Произведена максимальная резекция образования в пределах здоровых тканей. Оставшаяся видимая ткань коагулирована при помощи моно- и биполярной коагуляции. Удаленное образование отправлено на гистоморфологическое исследование (рисунок 29), при проведении которого в ткани выявлены многочисленные кистозно расширенные лимфатические сосуды разного размера, выстланные плоским эпителием, встречаются скопления лимфоцитов, формирующие третичные лимфоидные фолликулы.

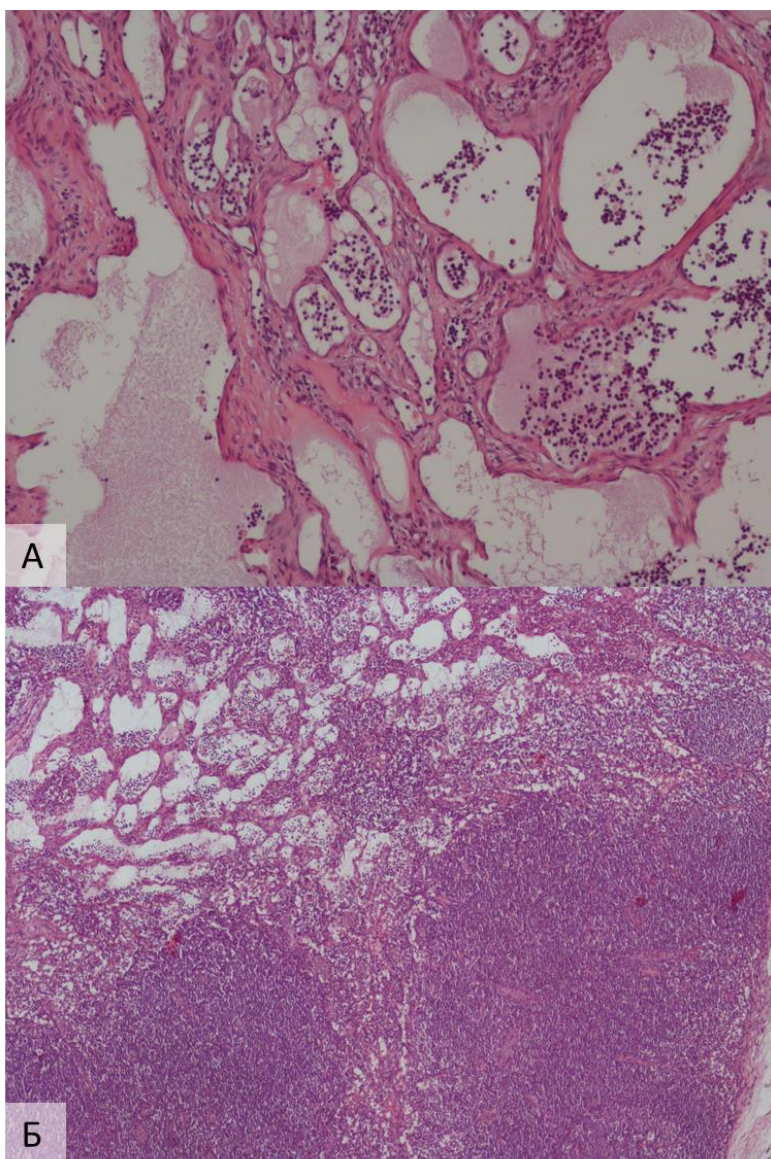


Рисунок 29. Морфологическая картина лимфатической мальформации (гематоксиллин-эозин)

Молекулярно-генетическое исследование тканей лимфатической мальформации выполнено в рамках настоящей работы лишь спустя 6 лет после удаления кистозной мальформации, в исследуемой ткани выявлена мутация E542K в гене PIK3CA. В периоде новорожденности у ребенка не было выявлено клинических проявлений, характерных для спектра синдромов избыточного роста. Однако в возрасте 6 лет при осмотре выявлено наличие рецидива лимфатической мальформации в области шеи слева (рисунок 30А), наличие избыточного роста (рисунок 30Б).



Рисунок 30. Внешний вид ребенка. А – рецидив лимфатической мальформации, Б – избыточный рост левой нижней конечности

Ребенок направлен на консультацию онкологу, установлен диагноз CLOVES-синдром, рекомендовано назначение таргетной терапии алпелисибом. В настоящий момент получает терапию алпелисибом.

Клинический пример 3

Ребенок Щ поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста в плановом порядке с целью проведения обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Из анамнеза: ребенок от 4 беременности, 2 срочных самостоятельных родов (данной беременности предшествовали 2 замершие). На 21-ой неделе гестации по результатам ультразвукового исследования плода выявлено наличие объемного образования брюшной полости, примерные размеры около 30x20 мм. После рождения у ребенка при проведении ультразвукового исследования подтвердилось наличие образования забрюшинного пространства размерами не менее 35x20 мм, носящего мелкокистозный характер. Ребенок госпитализирован в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте одного месяца.



Рисунок 31. Внешний вид ребенка. А – пигментные пятна в области щеки, Б – сандалевидная щель и морщинистая кожа стоп

При визуальном осмотре выявлено наличие пигментных пятен по типу «кофе с молоком», асимметрии головы, сандалевидной щели обеих стоп и морщинистой кожи подошв (рисунок 31), обращало на себя внимание ассиметричного гипертрофического роста мягких тканей поясничной и ягодичной областей. При проведении нейросонографии выявлено расширение боковых желудочков до 8 и 9 мм. По данным мультиспиральной компьютерной томографии забрюшинно определялось жидкостное образование, тесно прилегающее к полюсу левой почки, размерами около 2,5x4,5 см, образование охватывало крупные магистральные сосуды и прорастало в ткани подвздошно-поясничной мышцы (рисунок 32). Характер образования соответствовал лимфатической мальформации. Было принято решение о попытке его удаления.



Рисунок 32. Компьютерная томография

Интраоперационно образование было представлено множественными разнокалиберными кистами с прозрачным соломенно-желтым содержимым, результаты интраоперационной биопсии соответствовали лимфатической мальформации. Учитывая интимное прилегание и прорастание в окружающие анатомические структуры, в том числе нижний полюс левой почки, левый мочеточник, левую маточную трубу, общие подвздошные артерию и вену, радикальное удаление образования выполнить было невозможно, проведена максимальная резекция без нарушения целостности окружающих структур. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, но на девятые послеоперационные сутки у ребенка отмечен эпизод тонико-клонических судорог. Назначение противосудорожной терапии не привело к выраженному эффекту. Ребенку для исключения органического поражения головного мозга проведена магнитно-резонансная томография, по результатам которой выявлено наличие плагиоцефалии, диспластической мегалэнцефалии слева, участков кортикальной дисплазии правой лобной и левой теменной долей, деформации боковых желудочков, вентрикуломегалии (рисунок 33).



Рисунок 33. Магнитно-резонансная томография

На основании совокупности клинических проявлений: наличие лимфатической мальформации, асимметричный характер поражение головного мозга с отсутствием выраженного эффекта от противосудорожной терапии, очаги гипертрофического роста мягких тканей, кожных проявлений заподозрено наличие расстройства спектра синдромов избыточного роста (PROS). Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого выявлена мутация гена *PIK3CA*. На основании

полученных данных и клинической картины установлен диагноз CLOVES – синдром, назначена терапия ингибитором фосфотидил-инозитол-3-киназы. На фоне таргетной терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде купирования судорожного синдрома, значительное сокращение в динамике асимметрии тканей в поясничной и ягодичной области, регресс остаточного объема ткани лимфатической мальформации.

Клинический пример 4

Ребенок Я поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста с жалобами на наличие объемного образования в области туловища и верхних конечностей больших размеров.



Рисунок 34. Внешний вид пациента при поступлении

Наличие изменений впервые выявлено при ультразвуковом исследовании на 12 неделе, когда отмечено образование в подмышечной области. Согласно консультации хирурга рекомендовано сохранение беременности. При проведении исследования в 22 недели образование распространяется на область верхних конечностей и туловища. При исследовании в динамике размер образований с постепенным нарастанием. На 38 неделе гестации выполнено плановое Кесарево сечение. Состояние после рождения расценено как тяжелое за счет наличия врожденного порока развития. Вес при рождении 4840 г, рост

49 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. С рождения находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, в течении всего времени после рождения у ребенка отмечался крайне высокий уровень общего и прямого билирубина (рисунок 34). Поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» с целью уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. При поступлении уровень общего билирубина составлял 520,2 мкмоль/л, уровень прямого билирубина 338,81 мкмоль/л, отмечалась выраженная гипоальбуминемия до 17,4 г/л. В отделении ребенку выполнена компьютерная томография, по результатам которого визуализирована картина дополнительного объемного многокамерного образования грудной, брюшной областей и верхних конечностей с распространением в задне-верхнее средостение справа (рисунок 35).

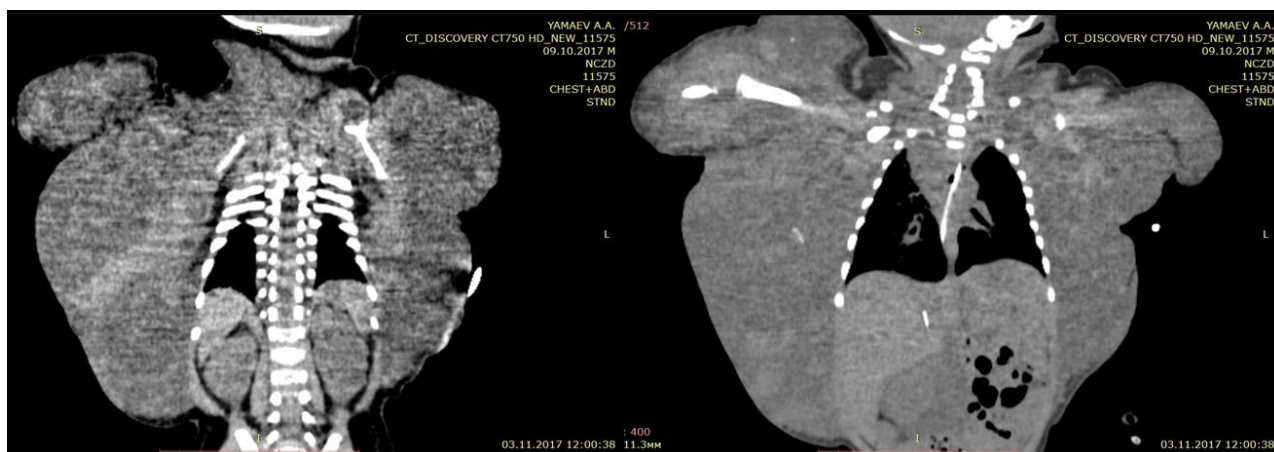


Рисунок 35. Компьютерная томография

Объем поражения не предполагал возможность проведения оперативного вмешательства, поэтому ребенку была назначена антипролиферативная терапия сиролимусом в начальной дозировке 0,1 мл/сут в два приема, в дальнейшем проводился постепенный подбор дозировки под контролем концентрации в плазме крови, до достижения целевой концентрации 10-15 нг/мл. На момент начала терапии сиролимусом показатели общего билирубина составляли 511,1 мкмоль/л, прямого билирубина 327,31 мкмоль/л. На фоне проводимой терапии в течение недели показатели снизились до 372,4 мкмоль/л и 192,46 мкмоль/л соответственно. В дальнейшем происходило постепенное их

снижение вплоть до нормализации к 8 неделе проводимой терапии. Объем образований также прогрессивно уменьшался. Окружность грудной клетки на момент поступления составляла 57 см, на 5 неделе терапии окружность грудной клетки уменьшилась до 52 см. Ребенок выписан из стационара, антипролиферативную терапию получал амбулаторно, коррекция дозировки проводилась под контролем регулярных каждые 14 дней измерений концентрации в плазме крови. На фоне проводимой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде значительного сокращения образований.



Рисунок 36. Динамика уменьшения объема образований

К возрасту двух с половиной лет отмечен практически полный регресс образований (рисунок 36), однако, в дальнейшем бесконтрольный прием препарата, произвольный переход на таблетированную форму вызвали развитие инфекционных осложнений, приведших к неблагоприятному исходу.

Данный клинический пример демонстрирует возможности консервативной антипролиферативной терапии сиролимусом в условиях, когда объем поражения не позволяет провести сколько-нибудь значимое хирургическое вмешательство. Также данное наблюдение является примером значимости комплаентности родителей к лечению. В случаях обширных поражений требуется длительная терапия, требующая соблюдения строгих правил приема и контроля концентрации.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ХИЛЕЗНЫМ ВЫПОТОМ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в статье: 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):121–9.

Нами было проведено исследование результатов лечения 20 пациентов хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с октября 2017 года по август 2024 года. В 13 (65%) случаях было отмечено развитие хилоперитонеума и в 7 (35%) случаях – хилоторакса (рисунок 37).

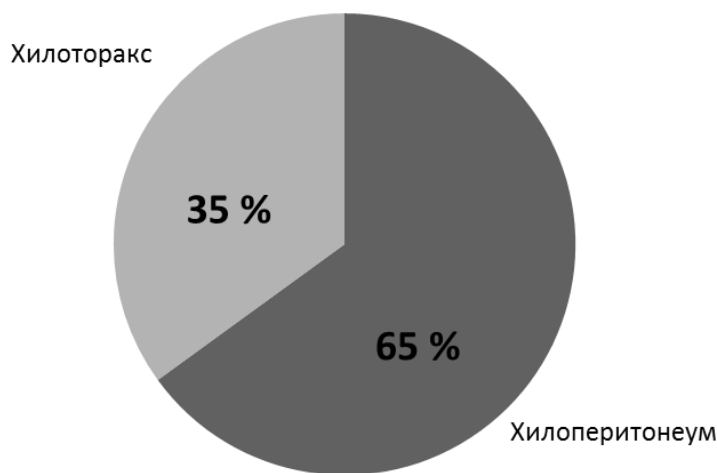


Рисунок 37. Распределение по локализации процесса.

Проведена оценка эффективности назначаемой терапии синтетическим аналогом соматостатина – октреотидом, исследование предикторов ее неэффективности, поиск других способов решения данной проблемы, в частности внедрение в практическую деятельность нового метода терапии хилезных выпотов у новорожденных и детей грудного возраста – иммуносупрессивной терапии сиролимусом. Основой для разработки данного

метода послужили данные об успешном применении сиролимуса для лечения кистозных лимфатических мальформаций.

Стандартов ведения данной группы пациентов в настоящий момент не существует. Единственным относительно широкоприменяемым методом консервативной терапии пациентов с хилезным выпотом является терапия октреотидом на фоне проведения парентерального питания или назначения лечебного питания с пониженным содержанием длинноцепочечных жирных кислот и с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов. При этом длительность терапии варьирует в широких пределах, а эффективность по данным отечественных и зарубежных авторов не превышает 70%.

Установление причинно-следственных связей при выявлении хилезного выпота является сложной задачей. Возникновение хилезного выпота после оперативного вмешательства, даже в сроки предполагающие прямую связь патологического процесса с операционной травмой, не исключает наличия патологии лимфатической системы и, таким образом, первичного характера хилезного выпота.

Послеоперационной лимфорею, как и любое осложнение, мы считали в случае возникновения клинических проявлений в сроки до 30 дней после проведенного оперативного вмешательства и в возрасте старше 3 месяцев. В остальных случаях лимфорею считали первичной.

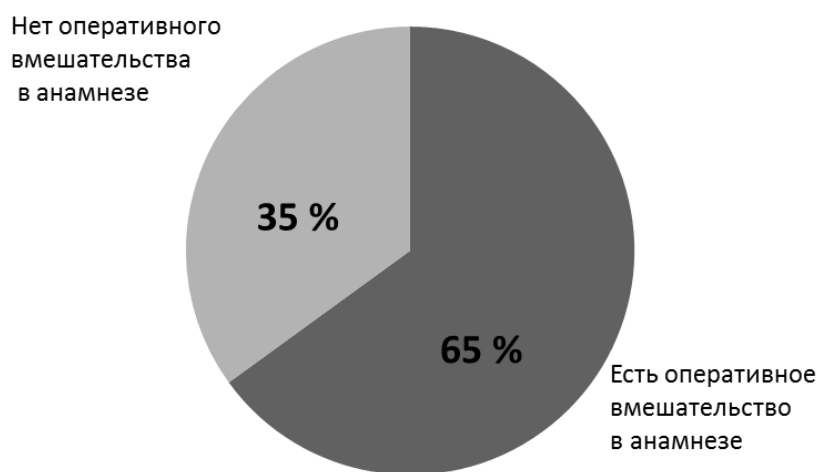


Рисунок 38. Распределение пациентов в зависимости от наличия оперативного вмешательства в анамнезе.

В нашем исследовании 65% пациентов имели оперативное вмешательство в анамнезе (рисунок 38). Проведенный анализ возраста пациентов на момент возникновения хилезного выпота и послеоперационных суток в случае наличия оперативного вмешательства, наличие которого отмечалось у 65% (n=13) пациентов, показал, что в 17 (85%) случаях хилезный выпот может быть расценен как первичный и в 3 (15%) случаях как вторичный (рисунок 39).

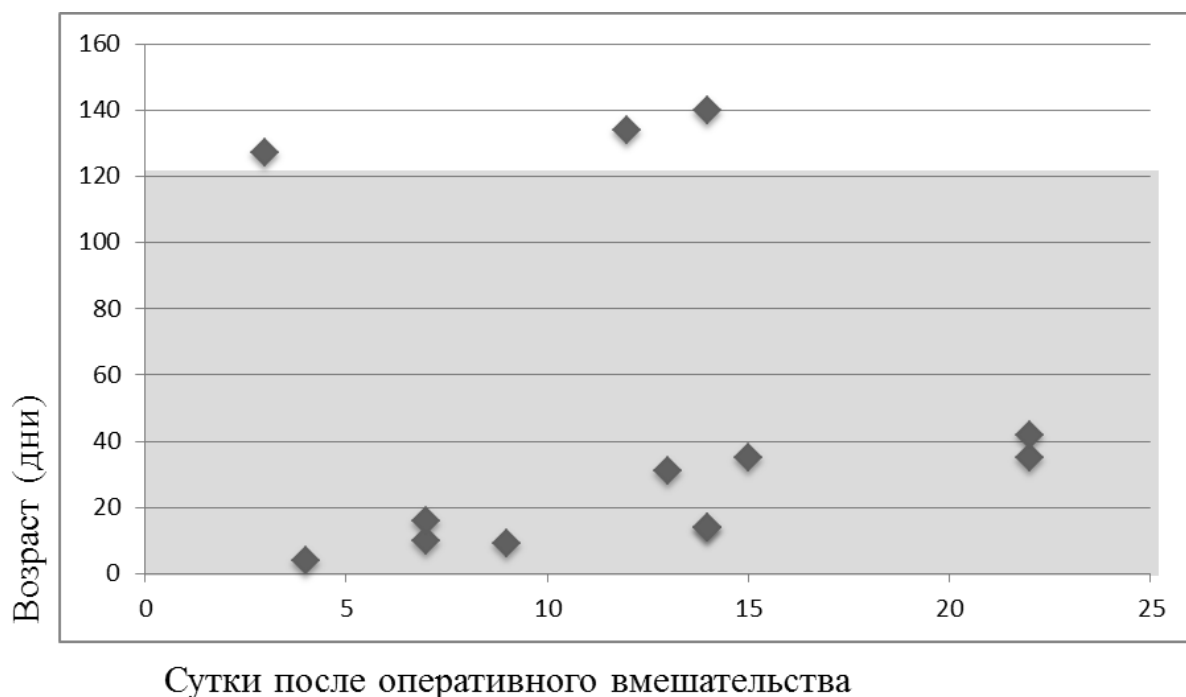


Рисунок 39. Распределение пациентов, имевших оперативное вмешательство в анамнезе по типу хилезного выпота (первичный/вторичный)

Таблица 20. 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

В таблице 20 приведены показатели возраста всех пациентов на момент выявления хилезного выпота, у 13 (65%) пациентов в анамнезе имелось оперативное вмешательство, для этих пациентов приведены данные послеоперационных суток, прошедших до возникновения хилезного выпота.

Таблица 21. Анализ антропометрических данных в зависимости от характера выпота

Показатель	Характер выпота	M ± SD / Me	95% ДИ / Q1 – Q3	n	p
Срок гестации (нед)	Послеоперационный выпот	34 ± 6	21 – 48	3	0,179
	Первичный выпот	37 ± 2	36 – 38	17	
Рост при рождении (см)	Послеоперационный выпот	46	38 – 50	3	0,263
	Первичный выпот	50	49 – 52	17	
Масса при рождении (г)	Послеоперационный выпот	2383 ± 1487	1310 – 6077	3	0,246
	Первичный выпот	3075 ± 824	2651 – 3498	17	
Возраст на момент поступления (сут)	Послеоперационный выпот	124	123 – 126	3	0,090
	Первичный выпот	16	5 – 37	17	
Масса при поступлении (г)	Послеоперационный выпот	3730	2865 – 5615	3	0,958
	Первичный выпот	3500	2490 – 3940	17	

Согласно полученным данным при сопоставлении срока гестации, роста при рождении, массы при рождении, возраста на момента поступления, массы при поступлении в зависимости от характера выпота (таблица 21), не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,179$, $p=0,263$, $p=0,246$, $p=0,090$, $p=0,958$ соответственно) (используемые методы: *t*-критерий Стьюдента, *U*-критерий Манна–Уитни).

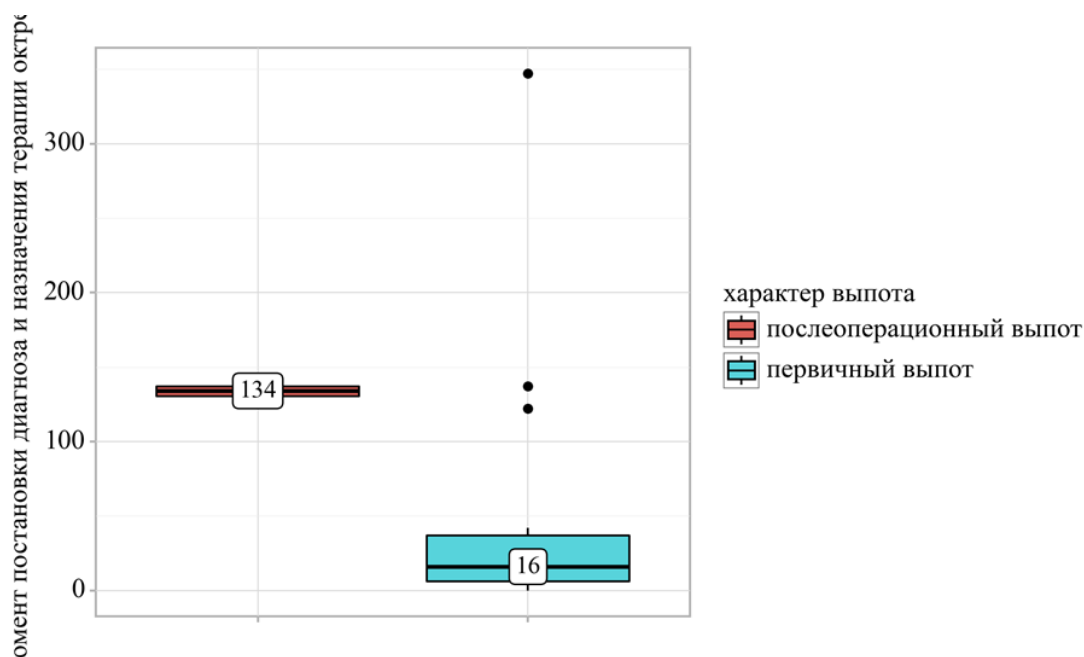


Рисунок 40. Распределение возраста пациентов в зависимости от вида хилезного выпота (первичный/вторичный)

В нашем исследовании всем пациентам (n=20) при выявлении хилезного выпота проводилось дренирование соответствующей полости по стандартной методике, назначение парентерального питания в соответствии с возрастными физиологическими потребностями.

На первом этапе всем пациентам (n=20) назначалась терапия октреотидом. В течение последующих 10-14 дней оценивалась динамика процесса, в первую очередь посуточное количество отделяемого по дренажу.

Таблица 22. Посуточное количество отделяемого по дренажу (мл) у пациентов, у которых терапия октреотидом была эффективна

пациенты сутки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	20	120	170	40	30	50	40	40	50	40	138	50	360	50
2	11	90	120	35	15	37	24	37	12	12	57	27	270	33
3	9	85	60	27	10	12	10	35	0	22	12	25	50	27
4	3	32	25	15	10	7	8	20		19	0	19	47	3
5	0	12	5	10	3	0	0	21		8		8	0	0
6		0	5	10	0			11		0		0		
7				5				7						
8				0				0						

В таблице 22 и на рисунке 41 представлена динамика процесса у пациентов, у которых терапия октреотидом продемонстрировала свою эффективность (n=14).

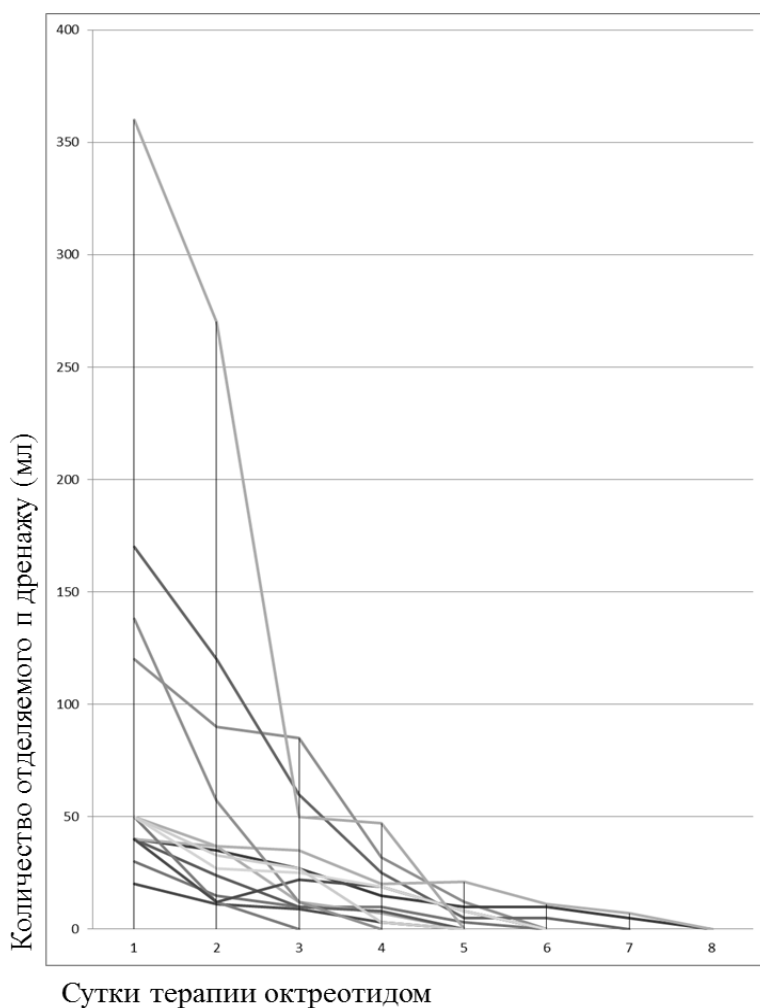


Рисунок 41. Динамика патологического процесса у пациентов, у которых терапия октреотидом была эффективна

В таблице 23 и на рисунке 42 представлена динамика количества хилезного отделяемого у пациентов, у которых стартовая терапия октреотидом не дала стойкого снижения количества отделяемого по дренажу, решение врачебной комиссии проводилось назначение иммуносупрессивной терапии сиролимусом. За основу в данном случае был взят положительный опыт применения терапии сиролимусом при кистозных лимфатических мальформациях у детей, а также единичные публикации опыта применения терапии сиролимусом при генерализованных лимфатических аномалиях.

Таблица 23. Посуточное количество отделяемого по дренажу (мл) у пациентов, у которых терапия октреотидом не была эффективна

сутки пациенты	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	600	540	500	570	450	500	570	400	460	540	600							
2	600	470	395	400	320	280	210	190	225	280	275	250	270	298				
3	200	120	95	75	130	120	95	80	80	90	75	70						
4	350	265	210	190	80	95	110	100	90	100								
5	200	135	85	100	90	87	32	50	45	70	45	60	50	55	45	50	45	47
6	430	420	390	400	310	340	350											

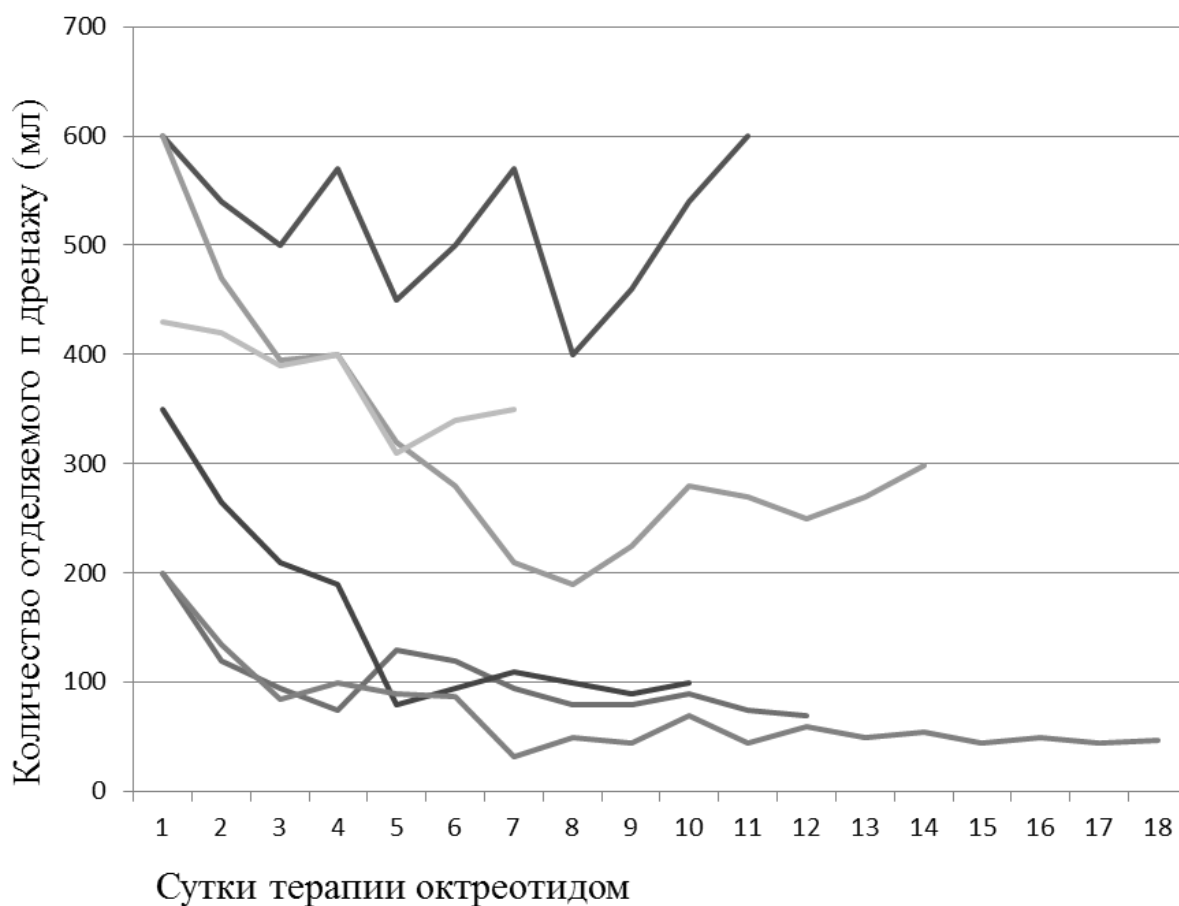


Рисунок 42. Динамика патологического процесса у пациентов, у которых терапия октреотидом не была эффективна

Выполнен анализ антропометрических данных (таблица 24), сравнение количества и состава хилезной жидкости при различной локализации процесса,

попытка выяснения представленных данных на эффективность терапии октреотидом.

Таблица 24. Влияние антропометрических данных на эффективность терапии октреотидом

Показатель	Эффект от терапии октреотидом	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / Q1 – Q3	n	p
Срок гестации (нед)	нет	37 ± 2	35 – 40	6	0,467
	да	36 ± 3	34 – 38	14	
Рост при рождении (см)	нет	50	49 – 56	6	0,836
	да	50	48 – 52	14	
Масса при рождении (г)	нет	2968 ± 749	2182 – 3755	6	0,993
	да	2972 ± 1026	2380 – 3565	14	
Возраст на Момент поступления (сут)	нет	122	57 – 133	6	0,149
	да	15	5 – 35	14	
Масса при поступлении (г)	нет	3835	3692 – 5035	6	0,161
	да	3090	2372 – 3758	14	
Возраст на момент постановки диагноза и назначения терапии октреотидом (сут)	нет	78	16 – 131	6	0,563
	да	24	7 – 41	14	

Кроме того, проведен анализ антропометрических данных в зависимости от эффекта консервативной терапии октреотидом. При оценке срока гестации,

роста при рождении, массы при рождении, возраста на момента поступления, массы при поступления, возраста на момент постановки диагноза и назначения терапии октреотида в зависимости от эффекта консервативной терапии октреотидом, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,467$, $p = 0,836$, $p = 0,993$, $p = 0,149$, $p = 0,161$, $p = 0,563$ соответственно) (используемые методы: t -критерий Стьюдента, U -критерий Манна-Уитни). Таким образом, проанализированные показатели не влияют на эффективность данного вида терапии.

Таблица 25. Анализ антропометрических данных в зависимости от локализации хилезного выпота

Показатель	Локализация выпота	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / Q1 – Q3	n	p
Срок гестации (нед)	Хилоторакс	35 ± 4	32 – 39	7	0,238
	Хилоперитонеум	37 ± 2	36 – 39	13	
Рост при рождении (см)	Хилоторакс	49	46 – 50	7	0,111
	Хилоперитонеум	51	50 – 55	13	
Масса при рождении (г)	Хилоторакс	2643 ± 1173	1558 – 3728	7	0,258
	Хилоперитонеум	3148 ± 768	2684 – 3612	13	
Возраст на момент поступления (сут)	Хилоторакс	14	2 – 78	7	0,383
	Хилоперитонеум	35	7 – 122	13	
Масса при поступлении (г)	Хилоторакс	2340	2115 – 3400	7	0,029
	Хилоперитонеум	3750	3060 – 5400	13	*
Возраст на момент постановки диагноза (сут)	Хилоторакс	9	2 – 22	7	0,029
	Хилоперитонеум	37	16 – 134	13	

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

При анализе массы при поступлении, возраста на момент постановки диагноза и назначения терапии октреотидом в зависимости от диагноза, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,029$, $p = 0,029$ соответственно) (используемые методы: *U-критерий Манна-Уитни*). Возраст и масса тела детей с хилотораксом была существенно меньше по сравнению с пациентами, имеющими хилоперитонеум (рисунок 43 и 44). При сравнении других показателей статистически значимых различий выявлено не было (таблица 25).

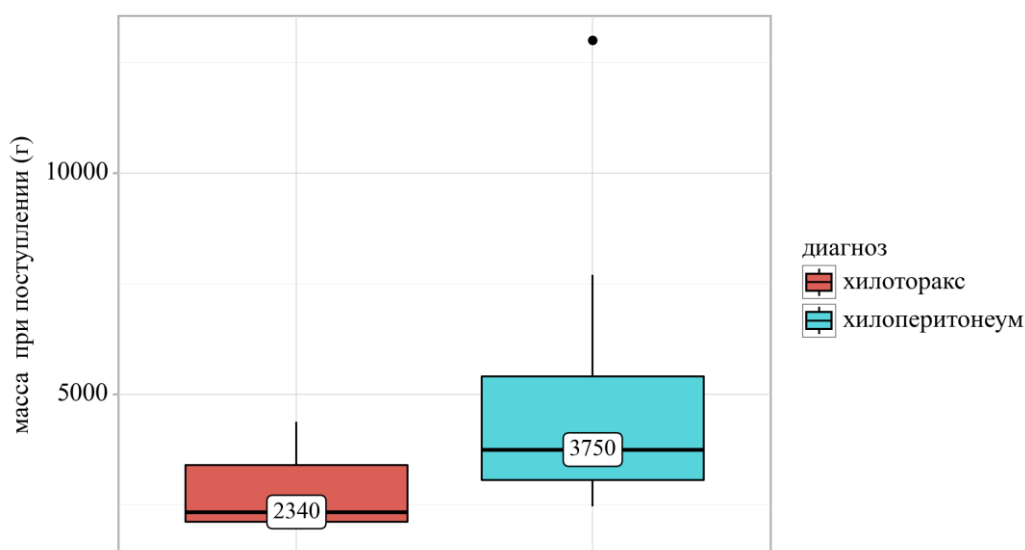


Рисунок 43. Анализ массы при поступлении в зависимости от диагноза

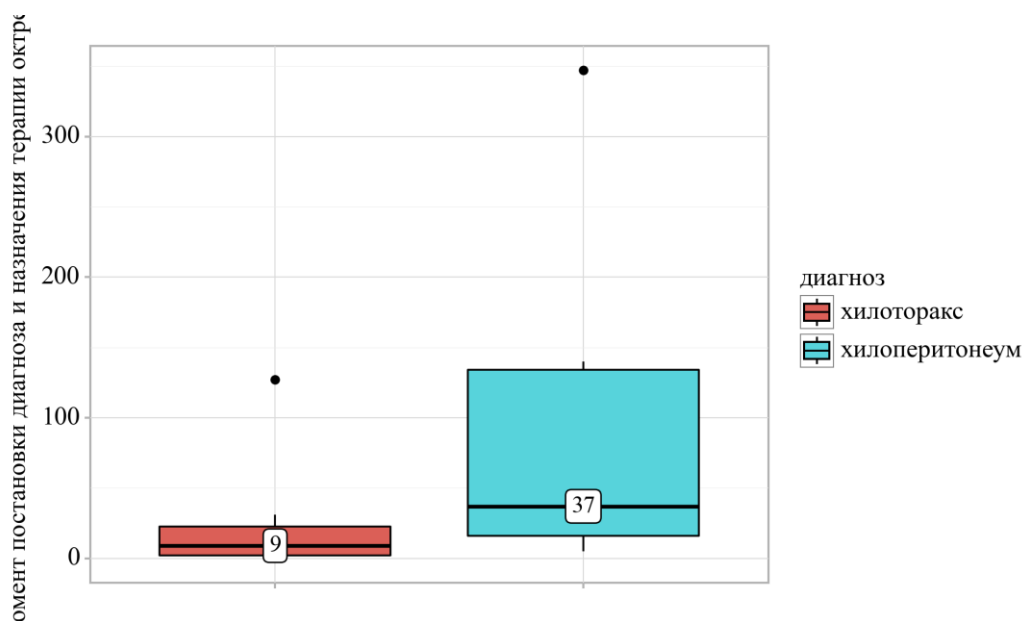


Рисунок 44. Анализ возраста на момент постановки диагноза и назначения терапии октреотидом в зависимости от диагноза

Нами был проанализирован состав и количество хилезной жидкости в зависимости от локализации процесса.

Таблица 26. Анализ хилезной жидкости в зависимости от локализации выпота

Показатель	Локализация выпота	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	p
Цитоз в дренажной жидкости (10х9/л)	Хилоторакс	8,97	0,81 – 12,21	7	0,663
	Хилоперитонеум	7,89	2,99 – 13,10	13	
Лимфоциты в дренажной жидкости (%)	Хилоторакс	82,16 ± 12,42	70,67 – 93,65	7	0,942
	Хилоперитонеум	82,52 ± 9,29	76,90 – 88,13	13	
Триглицериды в дренажной жидкости (ммоль/л)	Хилоторакс	1,20	1,00 – 3,09	7	0,075
	Хилоперитонеум	3,78	1,23 – 24,75	13	
Количество отделяемого (мл/кг)	Хилоторакс	17	13 – 20	7	0,122
	Хилоперитонеум	49	17 – 56	13	
Максимальное количество отделяемого (мл/сут)	Хилоторакс	40	35 – 45	7	0,007 *
	Хилоперитонеум	170	50 – 360	13	

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

При анализе максимального количества хилезного отделяемого в при различной локализации процесса (хилоторакс или хилоперитонеум), были установлены существенные различия ($p = 0,007$) (используемый метод: *U-критерий Манна–Уитни*). Количество хилезного отделяемого у пациентов с хилоперитонеумом было существенно выше по сравнению с пациентами с

хилотораксом (рисунок 45). При сопоставлении показателей, характеризующих хилезную жиждкость: цитоза в дренажной жидкости, содержания лимфоцитов, триглицеридов, количества отделяемого в зависимости от диагноза, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,663$, $p = 0,942$, $p = 0,075$, $p = 0,122$ соответственно) (используемые методы: *U–критерий Манна–Уитни*, *t–критерий Стьюдента*). Таким образом, вне зависимости от локализации патологического процесса состав хилезной жидкости существенно не изменяется.

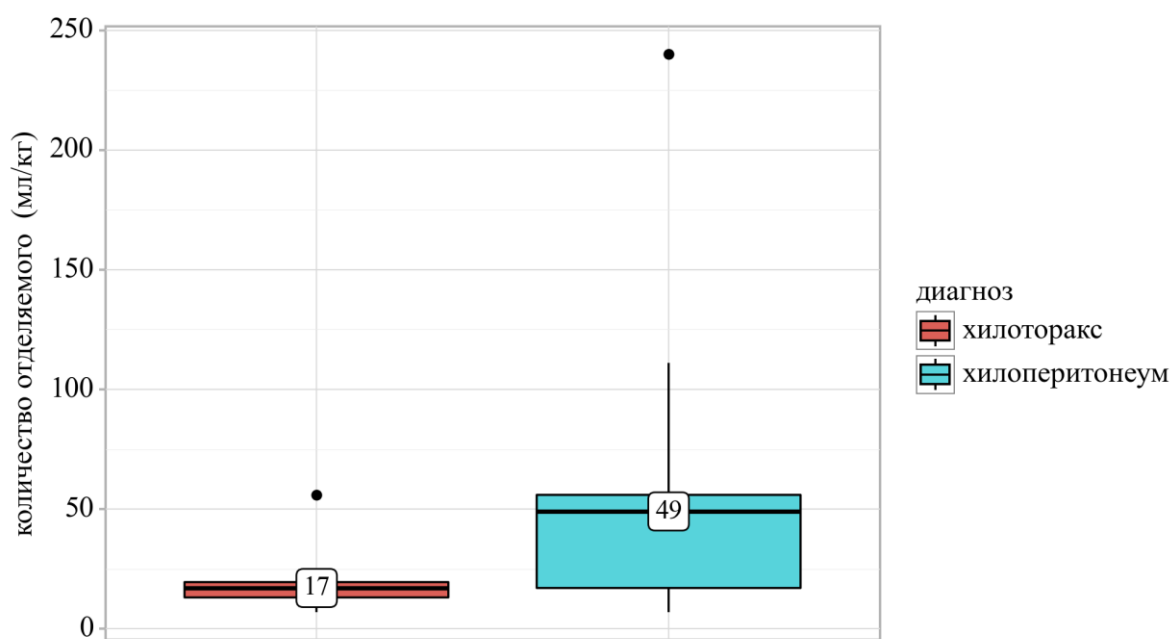


Рисунок 45. Анализ количества отделяемого в зависимости от локализации процесса.

Одной из задач нашего исследования было выявление предикторов неэффективности стартовой терапии октреотидом. С этой целью нами был выполнен анализ влияния лабораторных показателей пациентов при поступлении в стационар, количество потребовавшихся трансфузий препаратов альбумина человеческого, максимального суточного количества хилезного отделяемого и количества отделяемого по дренажу на килограмм массы тела на эффект от консервативной терапии октреотидом. Данные по лабораторным показателям представлены в таблице 27.

Таблица 27. Анализ лабораторных показателей при поступлении в зависимости от эффекта от терапии октреотидом

Показатель	Эффект от терапии октреотидом	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n	p
Альбумин на момент выявления выпота (г/л)	Нет	18,10	14,66 – 20,78	6	0,005*
	Да	26,30	24,88 – 28,08	14	
Количество трансфузий альбумина	Нет	6	4 – 9	6	< 0,001*
	Да	0	0 – 0	14	
Гемоглобин (г/л)	Нет	106 ± 15	90 – 122	6	0,941
	Да	105 ± 20	94 – 117	14	
Лейкоциты ($10 \times 9 / л$)	Нет	$7,73 \pm 3,49$	4,06 – 11,39	6	0,196
	Да	$10,36 \pm 4,15$	7,86 – 12,87	13	
Тромбоциты ($10 \times 9 / л$)	Нет	412 ± 177	226 – 598	6	0,543
	Да	347 ± 229	215 – 479	14	

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

Согласно представленной таблице при анализе показателей альбумина в крови на момент выявления хилезного выпота, количества трансфузий альбумина, потребовавшихся пациентам в процессе лечения, в зависимости от эффекта терапии октреотидом, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,005$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: *U-критерий Манна–Уитни*), что наглядно демонстрирует отсутствие эффекта от терапии октреотидом пациентов, находившихся в более тяжелом состоянии и имевших более выраженные патологические потери (рисунок 46 и 47). При сравнении показателей гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,941$, $p = 0,196$, $p = 0,543$ соответственно) (используемые методы: *t-критерий Стьюдента*).

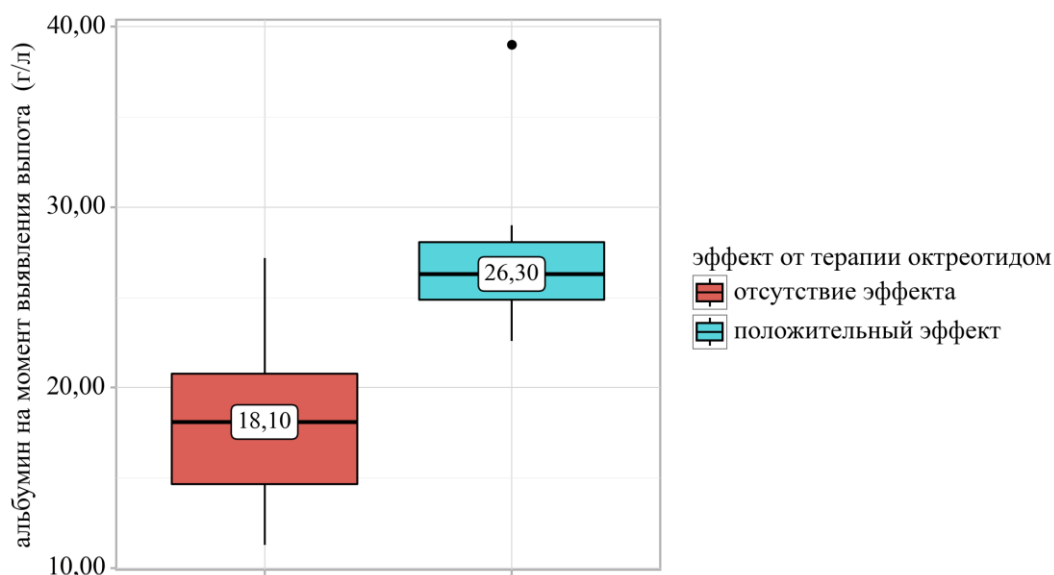


Рисунок 46. Анализ показателей альбумина на момент выявления выпота в зависимости от эффекта терапии октреотидом

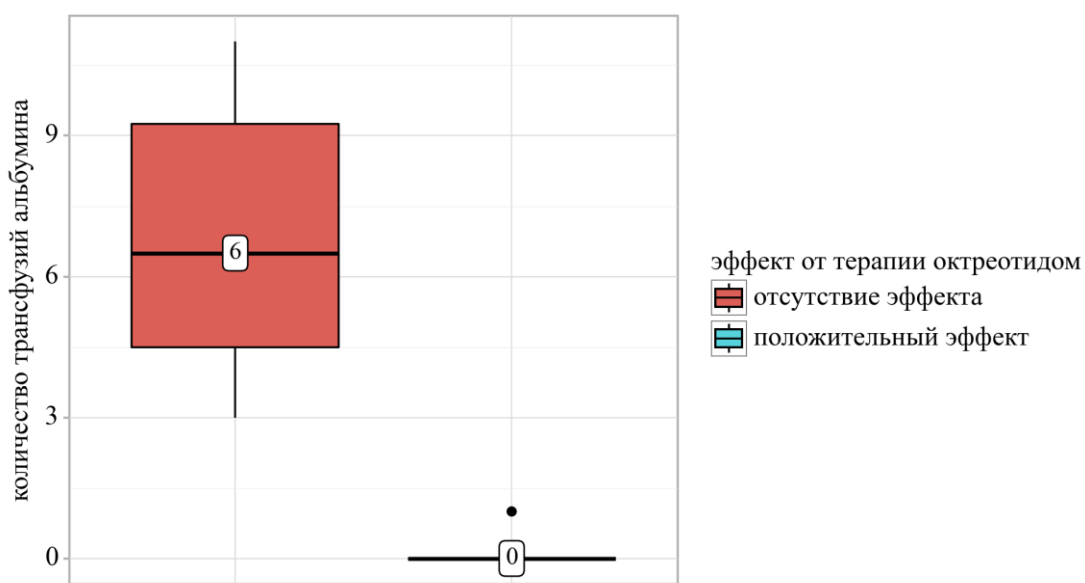


Рисунок 47. Анализ количества трансфузий альбумина в зависимости от эффекта терапии октреотидом

Пациенты у которых терапия октреотидом была эффективна в силу достаточно быстрого получения эффекта, трансфузий препаратов альбумина не потребовали.

Для выявления предикторов неэффективности проведен анализ влияния количества и состава хилезной жидкости на исход терапии октреотидом.

Таблица 28. Анализ состава и количества хилезной жидкости в зависимости от эффекта терапии октреотидом

Показатель	Эффект от терапии октреотидом	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	p
Цитоз в дренажной жидкости (10х9/л)	Нет	8,50	3,00 – 18,12	6	0,564
	Да	8,43	1,40 – 11,21	14	
Лимфоциты в дренажной жидкости (%)	Нет	81,42 ± 12,24	68,57 – 94,26	6	0,788
	Да	82,81 ± 9,63	77,25 – 88,37	14	
Триглицериды в дренажной жидкости (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)

В соответствии с представленной таблицей 28 при сравнении количества отделяемого, максимального количества отделяемого в зависимости от эффекта от терапии октреотидом, были установлены существенные различия (p < 0,001, p = 0,001 соответственно) (используемые методы: U-критерий Манна–Уитни). Состав дренажной жидкости на исход влияния не оказывает (p = 0,564, p =

0,788, $p = 0,458$ соответственно) (используемые методы: U -критерий Манна–Уитни, t -критерий Стьюдента).

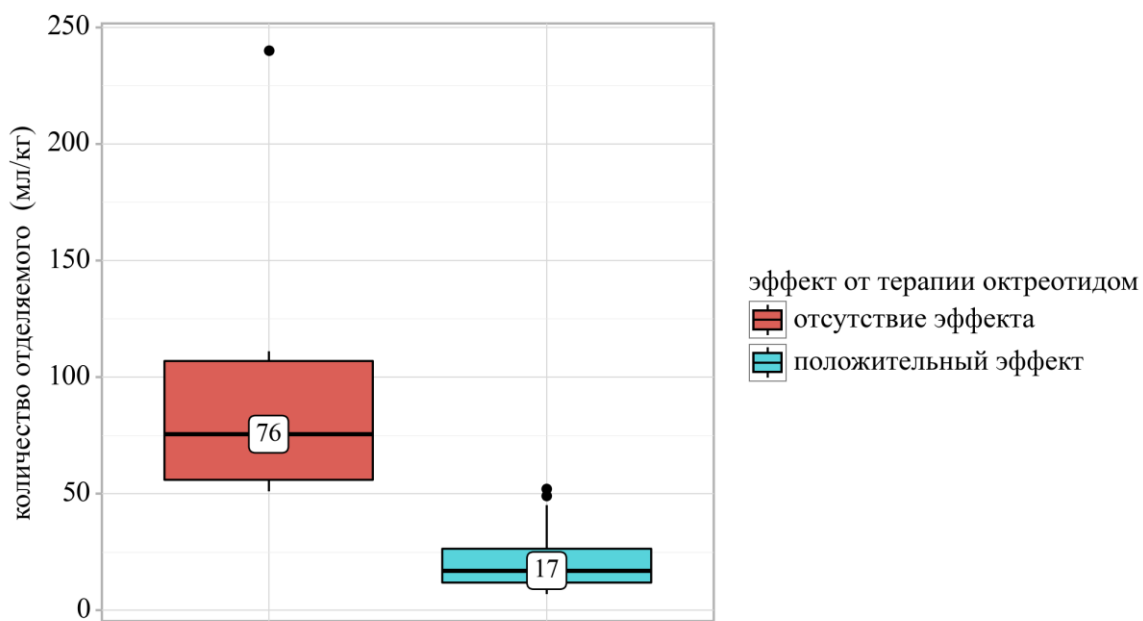


Рисунок 48. Анализ зависимости получения эффекта от терапии октреотидом от суточного количества отделяемого по дренажу на кг массы тела

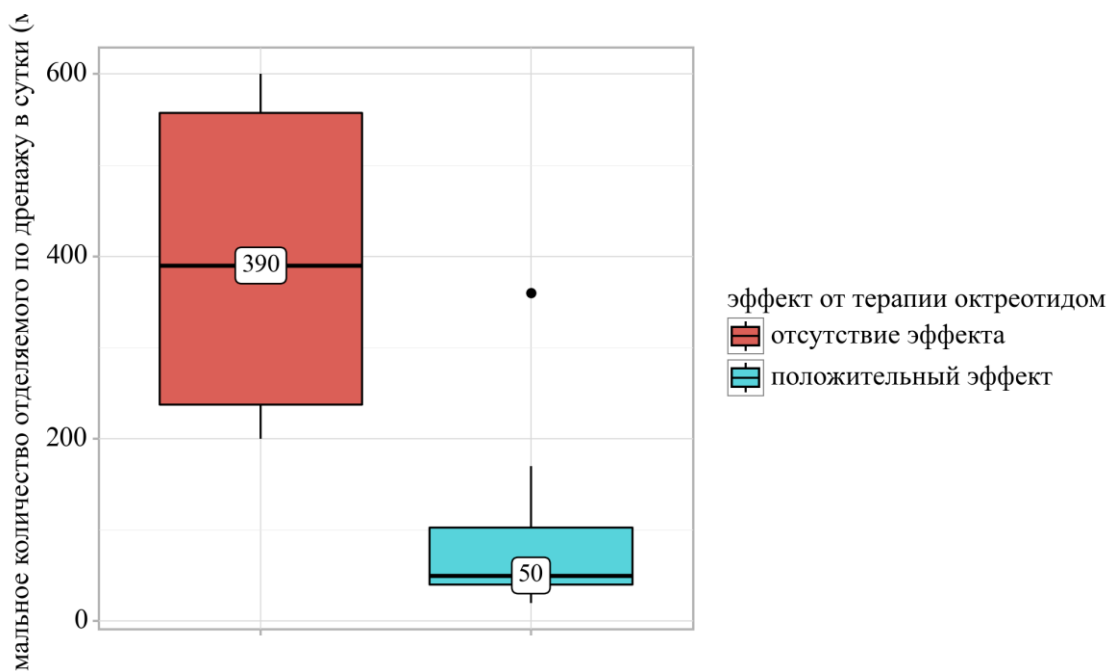


Рисунок 49. Анализ зависимости эффективности терапии октреотидом от максимального количества отделяемого по дренажу за сутки

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 (рисунок 48 и 49).

При оценке зависимости вероятности наличия эффекта от терапии октреотидом от суточного количества отделяемого на кг массы тела с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 50).

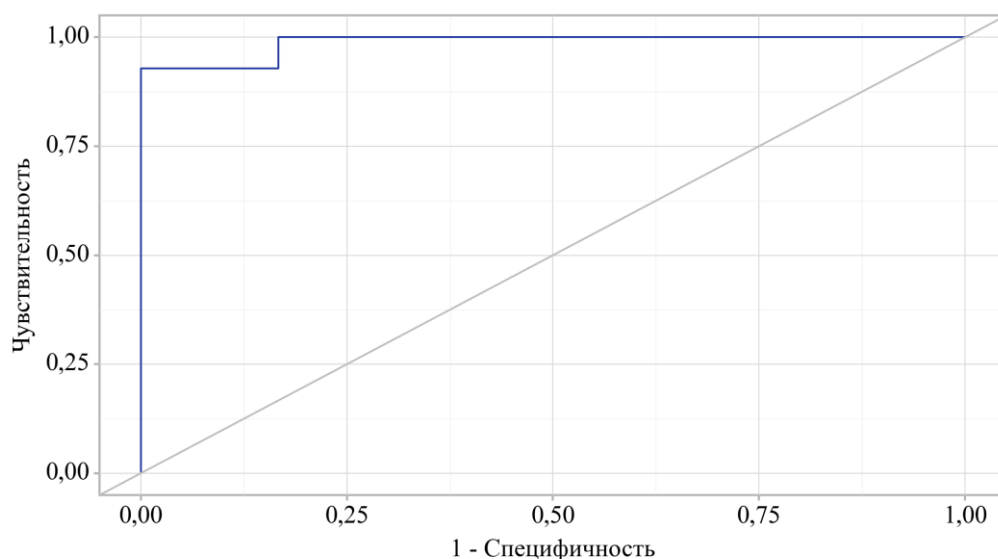


Рисунок 50. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности эффекта терапии октреотидом от количества отделяемого на кг массы тела

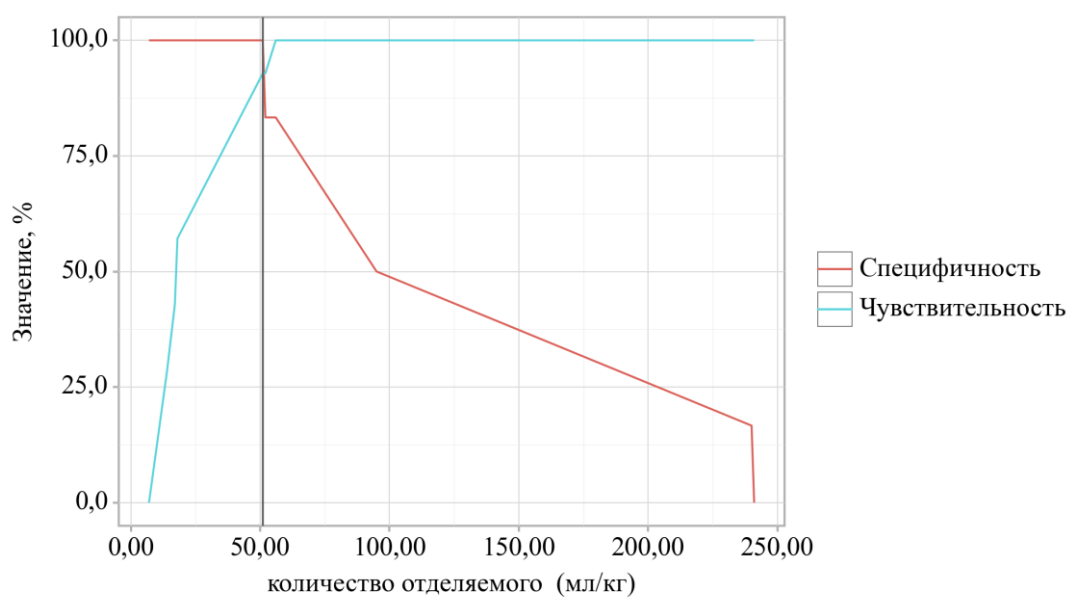


Рисунок 51. Анализ чувствительности и специфичности предиктора в зависимости от пороговых значений количества отделяемого на кг массы тела.

Таблица 29. Пороговые значения количества отделяемого

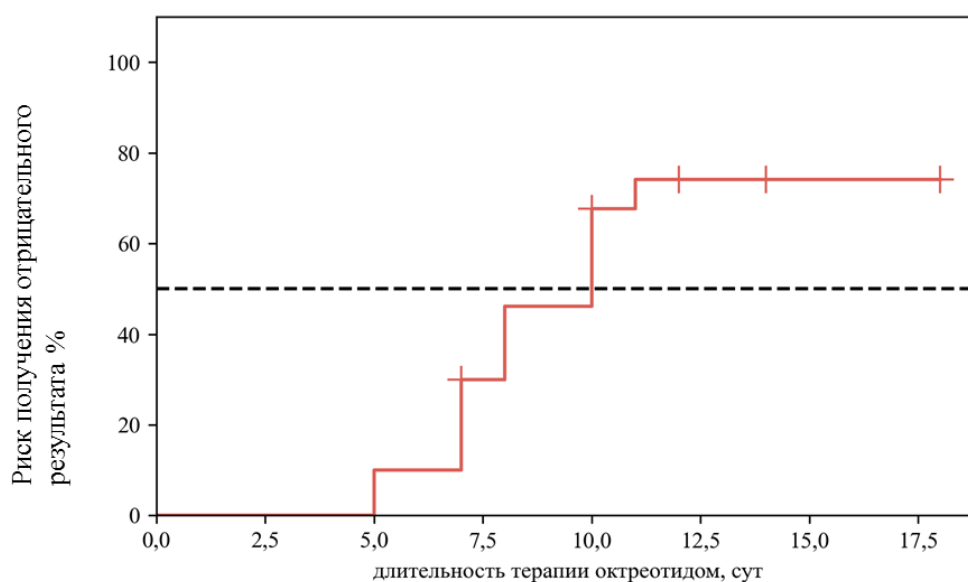
Пороговое значение	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
95	100,0	50,0	82,4	100,0
56	100,0	83,3	93,3	100,0
52	92,9	83,3	92,9	83,3
51	92,9	100,0	100,0	85,7
18	57,1	100,0	100,0	50,0

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

Пороговое значение количества отделяемого в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 51мл/кг согласно таблице 29. 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 51.

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.

Нами была проведена оценка эффективности терапии октреотидом по методу Каплана-Мейера, в результате чего удалось установить следующее: вероятность получения отрицательного результата в виде некупируемой лимфореи при отсутствии стойкой тенденции к снижению количества отделяемого возрастает до 67,7% к 10 суткам терапии синтетическим аналогом соматостатина октреотидом (рисунок 52).



Наблюдений	20	20	18	13	5	3	2	2
Цензурировано	0	0	0	1	2	3	4	4
Событий	0	0	2	6	13	14	14	14

Рисунок 52. Оценка вероятности получения отрицательного результата при отсутствии снижения количества хилезного отделяемого

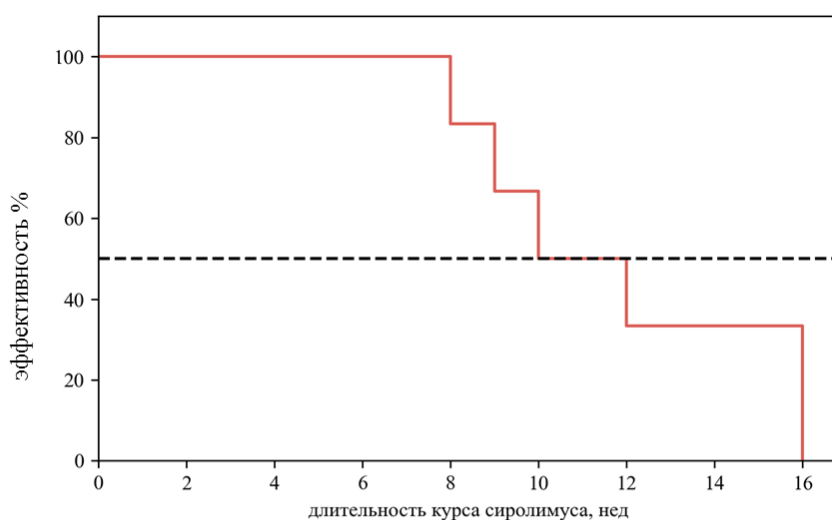
Таблица 30. Анализ риска неэффективности терапии октреотидом

Длительность терапии октреотидом (дни)	Вероятность получения некупируемой лимфорей (%)	95% ДИ
0,0	0,0	0,0 – 0,0
2,5	0,0	0,0 – 0,0
5,0	10,0	2,6 – 34,4
7,5	30,0	14,7 – 54,9
10,0	67,7	46,9 – 86,7
12,5	74,2	53,1 – 91,1
15,0	74,2	53,1 – 91,1
17,5	74,2	53,1 – 91,1

Из полученных данных следует, что проведение терапии более 8-10 дней нецелесообразно, если к этому моменту не достигнуто значительное стойкое снижение количества отделяемого (таблица 30).

Из проведенного анализа видно, что к 15 суткам купирование лимфореи происходит у более чем 80% пациентов. В целом терапия сиролимусом была эффективна в 100% случаев.

Одним из основных вопросов при проведении поддерживающего курса иммуносупрессивной терапии является необходимая и достаточная длительность курса. Согласно результату, представленному на графике, в более чем 60% случаев не потребуется длительности проведения терапии более 12 недель. Однако, данное исследование проведено на небольшой группе пациентов, в силу редкости данной патологии. Для построения более точной модели необходимо большее количество пациентов.



Наблюдений	6	6	6	6	5	3	2	2	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Событий	0	0	0	0	1	3	4	4	6

Рисунок 53. Прогнозируемая длительность курса антипролиферативной терапии

Пациентам в данной группе также проводилось генетическое исследование направленной на поиск мутации PIK3CA, 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.

4.2 Клинические примеры

Клинический пример 5

Пациент Т. поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста в экстренном порядке с жалобами на наличие свободной жидкости в брюшной полости.

Из анамнеза известно, что ребенок от 5 беременности (в анамнезе 2 замершие беременности), 3 срочных родов путем кесарева сечения по причине наличия рубца на матке. Вес при рождении 4600 г, рост 62 см. Состояние после рождения удовлетворительное, своевременно выписан из родильного дома, находился на грудном вскармливании, в соответствии с рекомендациями педиатра введен прикорм. В возрасте 10 месяцев у ребенка отмечен подъем температуры, многократная рвота, ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом: вирусная кишечная инфекция, при проведении ультразвукового исследования выявлено значительное количество свободной жидкости в брюшной полости. В дальнейшем в течение месяца при исследовании в динамике отмечалось сохранение свободной жидкости. Родители ребенка обратились на консультативный прием к педиатру, выполнено ультразвуковое исследование, по данным которого в брюшной полости отмечается наличие более 200 мл свободной жидкости. Вес ребенка при поступлении 13000 г. В экстренном порядке ребенок госпитализирован в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста, выполнено дренирование брюшной полости, получено около 360 мл (28 мл/кг)

хилезной жидкости (цитоз – $0,38 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 87,3%, триглицериды – 1,21 ммоль/л). Количество отделяемого на кг массы тела позволяло предположить, что в данном случае терапия октреотидом будет эффективна. Ребенку назначено парентеральное питание в соответствии с физиологическими потребностями, консервативная терапия октреотидом в дозировке 10 мкг/кг/час в непрерывном режиме, осложнений и нежелательных реакций не выявлено. В течение последующих пяти дней количество отделяемого прогрессивно снижалось. Динамика представлена на графике.

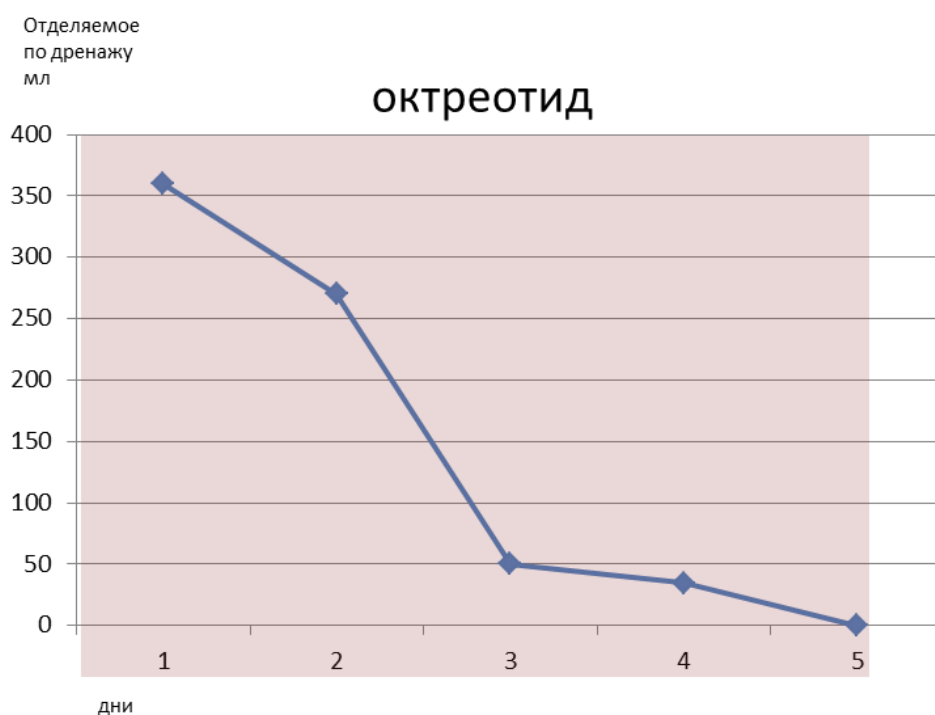


Рисунок 54. Динамика количества отделяемого по дренажу на фоне терапии октреотидом

На 5 сутки дренаж перекрыт, удален, на 7 сутки терапия октреотидом полностью отменена. Энтеральная нагрузка специализированной молочной смесью для питания при дефектах окисления длинноцепочечных жирных кислот восстановлена в полном объеме. Соблюдение безжировой диеты рекомендовано в течение 1 месяца после выписки из стационара. После выполнения контрольного ультразвукового исследования брюшной полости в рацион постепенно возвращены жиры. Рецидивирования хилоперитонеума на этом фоне не получено.

Клинический пример 6

Пациент К поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста в возрасте 4 месяцев жизни с жалобами на выраженное увеличение в объеме живота. Из анамнеза известно, что ребенок родился на 34 неделе гестации, вес при рождении составил 2050 г, длина тела 47 см, по Апгар 2/4/6 баллов. Состояние после рождения тяжелое за счет явлений дыхательной недостаточности, переведен на ИВЛ, искусственная вентиляция проводилась в течение двух суток. В дальнейшем состояние ребенка стабилизировалось, выписан домой в удовлетворительном состоянии. В течение последнего месяца жизни обращало на себя внимание постепенное увеличение в объеме живота.



Рисунок 55. Внешний вид пациента

В возрасте 4 месяцев ребенку выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, на котором выявлено наличие асцита. В экстренном порядке ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства, по результатам телемедицинской консультации переведен в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Диагноз при поступлении основной: Асцит, болезнь Вальдмана?; сопутствующий: пупочная грыжа, двусторонняя паховая грыжа, водянка оболочек правого яичка, ППЦНС, лёгкая пирамидная недостаточность, синдром внутричерепной гипертензии компенсированный, ранний восстановительный период, открытое овальное окно, синдром удлинённого интервала QT, пароксизмальная тахикардия НК - 1Б. анемия тяжёлой степени, недоношенность 34 недели.

При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое за счет явлений эксикоза, асцита, анемии (рисунок 55). Вес ребенка при поступлении 5400 г. При выполнении ультразвукового исследования органов брюшной полости определяется большое количество свободной жидкости неоднородного характера. По экстренным показаниям ребенку выполнено дренирование брюшной полости, одновременно получено 600 мл (111 мл/кг) жидкости молочно-белого цвета, по результатам анализов подтвержден хилезный характер жидкости (цитоз - $1,47 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты - 95%, триглицериды – 24,75 ммоль/л). С целью снижения лимфообразования пациенту назначено полное парентеральное питание, консервативная терапия октреотидом в дозировке 10 мкг/кг/час в непрерывном режиме. В течение 10 последующих суток количество отделяемого сохранялось от 300 до 600 мл за сутки. Учитывая отсутствие выраженного положительного эффекта по результатам врачебной комиссии было принято решение о назначении иммуносупрессивной терапии Сиролимусом. Препарат назначен в стартовой дозировке 0,1 мг/сутки в два приема в разведении, с последующим увеличением дозировки до 0,2 мг/сутки для достижения терапевтической концентрации в плазме крови. На 13 сутки от начала иммуносупрессивной терапии дренаж перекрыт.

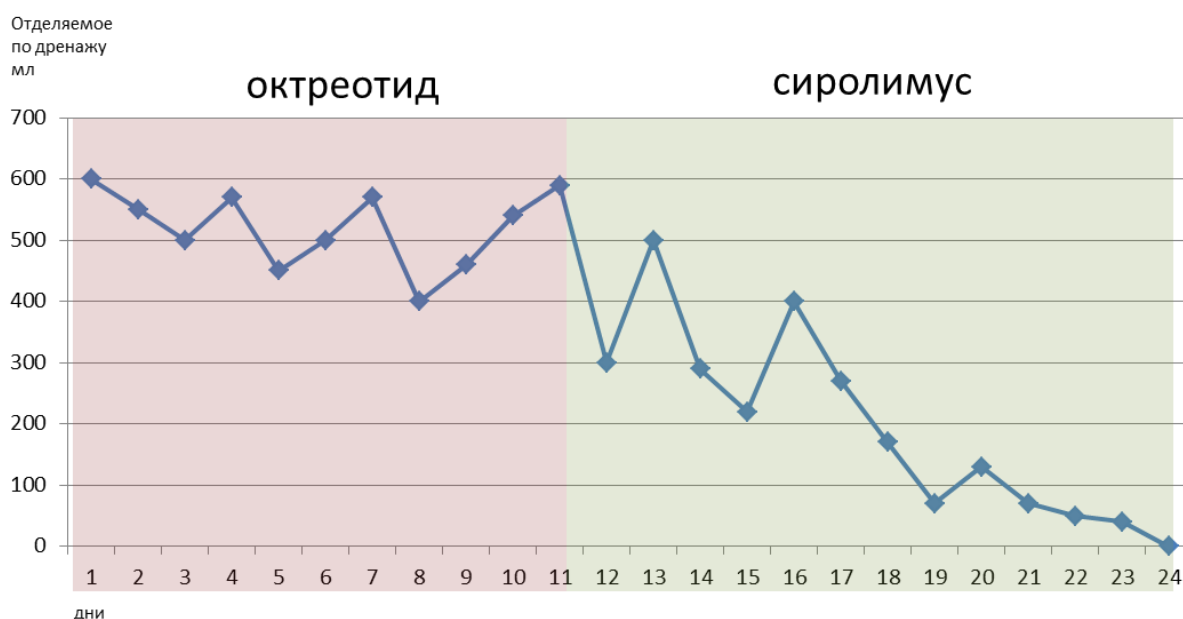


Рисунок 56. Динамика количества отделяемого на фоне терапии октреотидом и на фоне иммуносупрессивной терапии сиролимусом

Энтеральная нагрузка возобновлена на 5 сутки от начала терапии сиролимуsom с 5,0 мл специализированной молочной смесью для лечебного питания детей с рождения и взрослых при дефектах окисления длинноцепочечных жирных кислот, хилотораксе и лимфангиэктазии с постепенным расширением до возрастного объема. Динамика снижения количества отделяемого по дренажу представлена на графике. Ребенок выписан на 30 сутки, на 20 сутки от начала иммуносупрессивной терапии. В течение последующих 16 недель проводилась поддерживающая терапия с контролем концентрации препарата в плазме крови каждые 10-14 дней и коррекция дозировки с целью поддержания концентрации в пределах терапевтического коридора 8-15 нг/мл. На фоне проведения иммуносупрессивной терапии осложнений и побочных эффектов не отмечалось. Соблюдение безжировой диеты в течение 2 месяцев после выписки из стационара. После отмены препарата рецидива хилоперитонеума не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфатические мальформации – генетически обусловленные пороки развития лимфатических сосудов. Цифры распространенности данной патологии варьируют в широких пределах, в среднем составляют около 1:5000 живорождений [24,41,57,66,127]. Первичный хилезный выпот является одним из редких проявлений лимфатической мальформации, эпидемиологические данные определить достаточно сложно в силу трудности верификации первичного и вторичного состояний, в настоящее время встречаемость оценивается примерно в 1:15000-20000 живорождений. [1,22,26,143,149]. Упорядочивание терминологии, проведение морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследований приведет к более точной диагностике и определению данных по эпидемиологии [72]. Наиболее часто встречающимися среди спектра пороков развития лимфатической системы являются кистозные лимфатические мальформации. В этой группе часть исследователей отмечает смешанный тип кистозных лимфатических мальформаций, как наиболее частый. В нашем исследовании преобладали пациенты с крупнокистозными (68,2%) образованиями, возможно, это связано с тем, что крупнокистозные образования больших размеров чаще приводят к развитию жизнеугрожающих осложнений и соответственно требуют проведения неотложных мероприятий в периоде новорожденности у детей раннего возраста, соответственно дети с крупнокистозными образованиями чаще оказываются пациентами хирургического отделения новорожденных. Если рассматривать локализацию образований, то обращает на себя внимание, что по результатам проведенного нами исследования наиболее частыми были образования, исходящие из брыжейки кишки (32,5%). Преимущественной локализацией согласно общепринятым данным является челюстно-лицевая область и область шеи, мальформации, располагающиеся в брюшной полости и забрюшинном пространстве составляют лишь 2% от числа всех кистозных лимфатических мальформаций [4,17,24,28,52,53,141]. Мы считаем, что такие существенные различия связаны с особенностями маршрутизации пациентов,

дети с локализацией шейной и челюстно-лицевой области часто оказываются пациентами челюстно-лицевых хирургов. Кроме того, в хирургическое отделение новорожденных, как правило, поступают дети, которые имеют объемные образования больших размеров и высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений. Проведенный нами анализ характера лимфатической мальформации в зависимости от локализации выявил, что при поверхностном расположении крупнокистозная мальформация встречается достоверно чаще мелкокистозной, это можно рассматривать как аргумент в пользу существующей теории о зависимости характера мальформации от характера окружающих тканей.

В наше исследование были включены 42 пациента с различными типами пороков развития лимфатических сосудов. Первую группу составили 22 пациента с крупно- и мелкокистозными лимфатическими мальформациями, в том числе с синдромальными формами, включающими лимфатическую мальформацию, во вторую группу (n=20) вошли пациенты с хилезным выпотом: хилоперитонеумом или хилотораксом. Частота встречаемости лимфатических мальформаций не зависит от пола, и в нашем исследовании преобладание мальчиков было незначительным, 54,5% (n=12) и 53% (n=11) в первой и во второй группе соответственно. Большинство пациентов, вошедших в исследование, более 70% были в возрасте до 3 месяцев (n1=16, n2=14), причем более 75% (n1=12 (75%), n2=11 (78,6%)) из них составляли пациенты периода новорожденности.

подавляющему большинству пациентов (n=20 (90,9%)) в группе кистозных лимфатических мальформаций (n=22) в нашем исследовании потребовалось проведение оперативного вмешательства, из них 7 пациентам (35 %) пациентам выполнено склерозирование, из них четверым потребовалось повторное проведение процедуры (57,1%), радикальное удаление или частичная резекция проведена 14 пациентам (65 %). Склерозирование является высокоэффективным и малоинвазивным методом лечения крупнокистозных поверхностно расположенных мальформаций. Малая доля пациентов в нашем

исследовании, которым было показано проведение склерозирования ($n=7(35\%)$), связано с тем, что поверхностными чаще всего бывают мальформации челюстно-лицевой области и шеи, такие пациенты, как правило, наблюдаются челюстно-лицевыми хирургами и реже требуют неотложных мероприятий в периоде новорожденности. Лишь двум пациентам в нашем исследовании стартово была назначена иммуносупрессивная терапия сиролимусом, поскольку проведение оперативного вмешательства, учитывая объем поражения, не представлялось возможным. Один из пациентов представлен в четвертом клиническом примере, демонстрирующем возможности консервативной терапии сиролимусом. В настоящее время, учитывая накопленный опыт в мировой практике, ингибиторы внутриклеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, в том числе сиролимус, безусловно являются препаратами выбора для лечения кистозных лимфатических мальформаций различного типа и локализаций [63,67,79,88,102,104], однако, в ситуациях, когда размеры образования приводят к развитию жизнеугрожающих осложнений в результате сдавления соседних органов, не остается времени на ожидание эффекта от консервативной терапии. Данная ситуация проиллюстрирована в первом клиническом примере. Радикальное удаление образования в данном случае является единственно возможным вариантом лечения. Проведение комбинированной терапии потребовалось 5 пациентам. В нашем исследовании использовалось дополнение консервативной терапией предшествующего хирургического вмешательства при длительной лимфоре.

Всем пациентам, которым проводилось радикальное удаление или частичная резекция мальформации ($n=14$), выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование, по результатам которого было подтверждено, что морфологически мелкокистозные и крупнокистозные лимфатические мальформации неразличимы, обладают идентичными иммуногистохимическими маркерами, характерными для лимфатических эндотелиальных клеток, что подтверждает данные, представленные в

современных исследованиях [81,93]. В данной группе пациентов также было проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам мутация PIK3CA выявлена была в 85,7% случаев (n=12). Эти данные также согласуются с результатами других исследователей, выявляемость данной мутации при кистозных лимфатических мальформациях составляет около 80%. Все пациенты с выявленной мутацией должны быть направлены на консультацию к детскому онкологу с целью исключения клинических проявлений спектра синдромов избыточного роста и решения вопроса о необходимости назначения таргетной терапии ингибитором фосфотидил-инозитол-3-киназы. Крайне важно, проводить периодические осмотры данной группы пациентов, поскольку клинические проявления спектра синдромов избыточного роста могут быть неочевидными к моменту рождения, наличие лимфатической мальформации может быть лишь первым проявлением. Необходимость наблюдения за этими пациентами проиллюстрирована клиническим примером №2. Ребенку в периоде новорожденности в 2017 году была проведена частичная резекция кистозной лимфатической мальформации области шеи. Молекулярно-генетическое исследование было проведено лишь 2023 году в рамках настоящей работы. По результатам выявлено наличие мутации PIK3CA, а при осмотре у ребенка выявлены клинические проявления CLOVES-синдрома легкой степени в виде парциального гипертрофического роста, пигментных пятен по типу «кофе с молоком», рецидива лимфатической мальформации в области шеи. У части пациентов клинические проявления спектра синдромов избыточного роста очевидны уже при первичной госпитализации, как продемонстрировано в третьем клиническом примере. Вообще клинические проявления спектра синдромов избыточного роста согласно разработанным критериям должны быть выявлены в возрасте до 1 года [139]. Стоит отметить, что у обоих пациентов в нашем исследовании, у которых был диагностирован CLOVES-синдром, выявлены мутации в «горячих точках» E545R и E542K, согласно же материалам других исследователей отмечено, что для синдромальных форм более характерны мутации вне «горячих точек» [127].

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

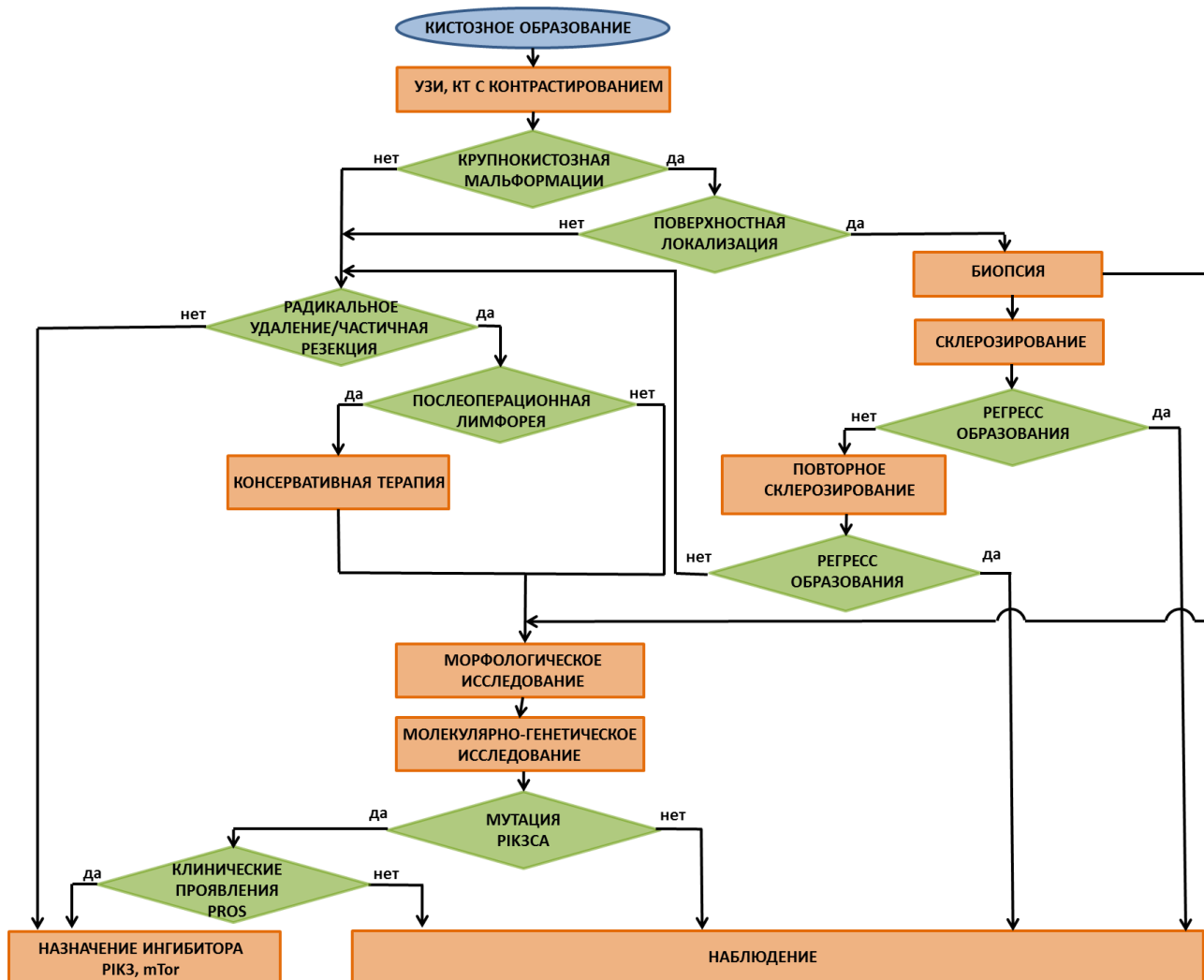


Рисунок 57. Алгоритм ведения пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями

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 [127,146], 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.

Тяжелым проявлением патологии лимфатической системы является хилезный выпот (хилоторакс, хилоперитонеум). На сегодняшний день единственным методом терапии является введение синтетического аналога соматостатина – октреотида, в случае неэффективности используются хирургические методы лечения, такие как перевязка грудного лимфатического протока, введение в брюшную полость агентов, вызывающих развитие выраженного спаечного процесса.

Группу пациентов с хилезным выпотом в нашем исследовании составили 20 пациентов. Всем детям выполнялось дренирование соответствующей полости, после подтверждения хилезного характера отделяемого дети переводились на парентеральное питание в соответствии с физиологическими потребностями, назначалась терапия октреотидом. Данный вид терапии был эффективен в 70 % случаев, что согласуется с данными других исследований. Положительного результата не удалось достичь в наиболее тяжелых случаях, при максимальных потерях по дренажу (более 50 мл/кг). 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 [35], 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. [36].

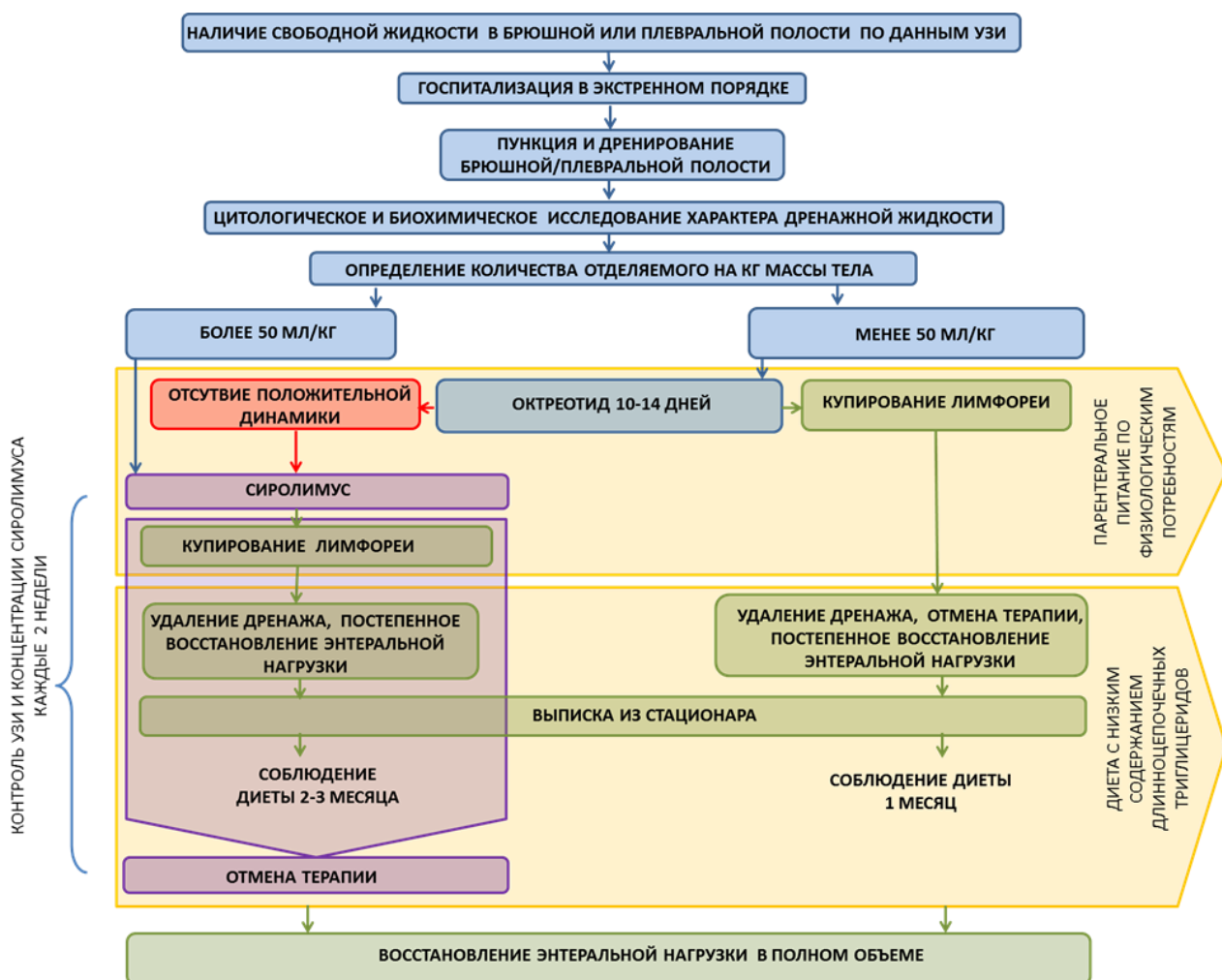


Рисунок 58. Схема лечения пациентов с хилезным выпотом

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.

Всем пациентам при выявлении свободной жидкости в брюшной или грудной полости по данным инструментальных методов исследования показана госпитализация в экстренном порядке в стационар хирургического профиля, отмена энтеральной нагрузки, назначение парентерального питания по физиологическим потребностям, проведения дренирования соответствующей полости. Для определения характера выпота необходимо проведение цитологического и биохимического исследования полученной при дренировании жидкости. При получении жидкости в количестве менее 50 мл/кг показано назначение синтетического аналога соматостатина. По мере купирования лимфорей дренаж удаляется, энтеральная нагрузка постепенно восстанавливается до физиологического объема за счет специализированной смеси с пониженным содержанием длинноцепочечных триглицеридов, данная диета соблюдается еще в течение 1 месяца, затем проводится постепенное расширение потребления жиров вплоть до физиологической нормы. В случае отсутствия эффекта от терапии октреотидом в течение 10-14 суток проводится назначение иммуносупрессивной терапии в соответствии с критериями назначения препаратов «of label». После купирования лимфорей терапия сиролимусом продолжается еще в течение 8-16 недель на фоне соблюдения безжировой диеты. В течение всего периода лечения проводится регулярный контроль концентрации препарата в плазме крови с целью своевременной коррекции дозы. В дальнейшем проводится постепенное введение жиров до возрастной нормы потребления.

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 R132A 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 PIK3CA 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 PIK3CA.

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 PIK3CA.
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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврелькина Е.В., Игнатъева Е.Н., Федярова М.А., Плюхин С.В. Нетравматический хилоперикард и хилоторакс у недоношенных новорожденных. Архив патологии. 2014;5:72-74.
2. Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Шабловский О.Р., Кедрова А.Г., Соловьев Н.А., Нечунаев А.А., Злобин А.И., Лебедев Д.П. Необратимая электропорация при местнораспространенном раке поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2018;23(2):59-68. DOI: 10.16931/1995-5464.2018259-68.
3. Байтингер В.Ф., Дудников А.В., Курочкина Щ.С. История лимфатической системы. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2017;3(62):67-73.
4. Батаев С.М., Афаунов М.В., Игнатъев Р.О., Зурбаев Н.Т., Федоров А.К., Богданов А.М., Молотов Р.С., Лудикова М.Ю., Олейникова Я.В., Смирнова С.Е. Эндохирургическое лечение детей с лимфангиомами редкой локализации. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017;7(2):68-73.
5. Бочаров Р.В., Погорелко В.Г., Варламов К.Г., Караваев А.В., Юшманова А.Б. Хилоперитонеум у ребенка 5 месяцев. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017;7(4):78-80.
6. Бубнова Н. А., Борисова Р. П., Кубышкина Н. А. Теория активного транспорта лимфы: морфофункциональные основы и клинические аспекты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):80–89.
7. Буторина А.А., Архаров А.М., Матвеев В.А., Цыганов Д.И., Митрохин В.Н., Поляев Ю.А., Смородин А.И. Реальные возможности крио-СВЧ технологий в медицине. Вестник МГТУ имени Н.Э.Баумана. Серия «Машиностроение» 2012:179-188.
8. Васильев И.С., Абушкин И.А., Диомидов И.А., Лапин В.О. Аномалии развития сосудов: терминология, классификация. Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2013;13(3):66-68.

9. Громов А.И., Горинов А.В., Галлямов Э.А. Лимфангиома брыжейки кишки с хилезным содержимым. Особенности отображения на противофазных МР-последовательностях. Медицинская визуализация. 2019;23(4): 86-92.

10. Гурская А.С., Наковкин О.Н., Фисенко А.П., Баязитов Р.Р., Ахмедова, Д.М., Карнута И.В. и др. Успешный опыт иммуносупрессивной терапии новорождённого ребёнка с врождённым хилоперитонеумом и множественными пороками развития. Российский педиатрический журнал. 2022;25(5): 321-5. DOI:10.46563/1560-9561-2022-25-5-321-325.

11. 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 новорождённых и детей грудного возраста. Российский педиатрический журнал. 2023;26(4):242-251. DOI:10.46563/1560-9561-2023-26-4-242-251.

12. 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):121-9. DOI:10.24287/1726-1708-2023-22-3-121-129.

13. Директоренко М.А., Дмитрюк А.А., Директоренко А.А. СВЧ гипертермия в медицине: реализация и применение. Вестник СГТУ. 2011;4(59)1:102-106.

14. Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;3(7):22-31.

15. Дудников А.В., Байтингер В.Ф., Курочкина О.С. Развитие лимфатической системы в естественно-историческом аспекте. Часть 2. Вопросы

реконструктивной и пластической хирургии. 2019;22(2):79–88.
DOI:10.17223/1814147/69/10.

16. Иоскевич Н. Н., Ждонец С. В., Пакульневич Ю. Ф., Корело С. И. Случай синдрома Паркса Вебера-Рубашова. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018;16(1):88-91.

17. Зыкова М.А. Новые возможности хирургического лечения лимфангиом у детей (клинико-экспериментальное исследование). дис. канд. мед. наук. Москва. 2022.

18. Ивануса С.Я., Онницев И.Е., Янковский А.В., Деев Р.В. Оценка липидного профиля перитонеальной жидкости для дифференциальной диагностики асцита. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. 2017;25(3):415-424.

19. Иевиков С.А., Горелик Ю.В., Горелик К.Д. Хилоторакс. Клинические случаи. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016;3:57-63.

20. Карасева О.В., Капустин В.А., Агаянц А.О., Горелик А.Л., Кисляков А.Н. Лимфангиома как причина заворота подвздошной кишки. Детская хирургия. 2019;23(2): 91-94. DOI: [http://dx.doi.org// 10.18821/1560-9510-2019-23-2-91-94](http://dx.doi.org//10.18821/1560-9510-2019-23-2-91-94).

21. Кашин А.Д., Здорикова М.А., Димов И.Д., Карелина Н.Р., Сесорова И.С. Механизмы лимфангиогенеза в эмбриогенезе и наследственная патология лимфатических сосудов. Обзор литературы. Российские биомедицинские исследования. 2020;5(3):37-43.

22. Киреева Н.Б., Пивиков В.Е., Новопольцев Е.А., Тумакова Н.Б., Плохарский Н.А., Бирюков Ю.П., Привалова Л.П., Ясковец А.А., Новопольцева Е.Г. Хилотакракс и хилоперитонеум у новорожденных: сообщение о четырех случаях. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2016;6(4):88-90.

23. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Белова Е.А., Гусева С.Н., Хаббус А.Г., Пономарев И.В. Лечение лимфангиомы с помощью лазера на парах меди. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016;19(6):365-369.

24. Комелягин Д.Ю., Петухов А.В., Иванов А.В., Фокин Е.И., Фокина Т.В., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Яматина С.В., Хаспеков Д.В., Пасечников А.В., Вафина Х.Я. Лечение ребенка с обширной лимфовенозной мальформацией в области головы и шеи. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2019;7(1):29-41.
25. Корнилов Д.О., Тряпицин М.А., Гребнев Д.Ю. mTOR: регуляция, влияние на метаболизм, роль в регуляции продолжительности жизни и опухолевого роста. Известия Коми научного центра УрО РАН. Серия «Экспериментальная биология и экологии». 2021;5(5):104-115.
26. Кучеров Ю.И., Холоднова Н.В., Адлейба С.Р., Белая А.Л., Макарова Л.М., Овсянникова М.А., Жиркова Ю.В. Хилоперитонеум у новорожденных: этиология, патогенез, диагностика и лечение. Детская хирургия. 2019;23(3): 139-142.
27. Кучеров Ю.И., Яшина Е.В., Жиркова Ю.В., Чеботаева Л.И., Москвитина Л.Н. Лечение новорожденного с хилотораксом, хилоперикардом и хилоперитонеумом. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016;6(1):95-99.
28. Леншин А.В., Ильин А.В., Игнатьева Е.А., Крайнов С.А., Перельман Ю.М. Кистозная мальформация (лимфангиома) грудного лимфатического протока (особенности клинико-рентгенологической диагностики, краткий обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022;83:100-106. DOI:10.36604/1998- 5029-2022-83-100-106.
29. Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В., Мальков П.Г., Гайфуллин Н.М. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. Архив патологии. 2016;2:55-62.
30. Нурмеев И.Н., Зыкова М.А., Миролубов Л.М. Возможности одномоментного радикального удаления лимфангиом у детей. Результаты проспективного когортного исследования в параллельных группах. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64:(5):189-193. DOI:10.21508/1027-4065-2019-64-5-189-193.

31. Нурмеев И.Н., Зыкова М.А., Миролубов Л.М., Подшивалин А.А. Особенности лечения лимфатических мальформаций у детей с применением видео-эндоскопического оборудования. Российский вестник перинатологии и педиатрии . 2020; 65(5): 232-238. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–232–238.
32. Онницев И.Е. Патогенез, диагностика и лечение хилоперитонеума. Вестник хирургии. 2007;166(3):82-86.
33. Оттева Э.Н., Кочерова Т.Ю., Шепичев Е.В. Синдром Горхэма-Стоута: описание случая. Научно-практическая ревматология. 2010;4:83-86.
34. Пархитько А.А., Фаворова О.О., Хабибуллин Д.И., Анисимов В.Н., Хенске Э.П. Киназа mtor: регуляция, роль в поддержании клеточного гомеостаза, развитии опухолей и старении (обзор). Биохимия. 2014;79(2):88-101.
35. Патрушев А. В., Белоусова И. Э., Гориславская Т. А., Сухарев А. В., Самцов А.В. Доброкачественная лимфангиоэндотелиома. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(1):91-96. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-91-96.
36. Петренко Е.В. Начальные этапы развития лимфатической системы в онтогенезе. История исследований в России. Бюллетень науки и практики — научный журнал. 2018;4(2):73-109.
37. Плаксин С.А., Шаршавина Е.Г. Химический плевродез тальком, бетадином и глюкозой в лечении резистентных плевральных выпотов. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014;том16, 5(4):1301-1304.
38. Поляев Ю.А., Петрушин А.В., Гарбузов Р.В. Малоинвазивные методы лечения лимфангиом у детей. Детская больница. 2011;3:8-12.
39. Поляев Ю.А., Петрушин А.В., Гарбузов Р.В., Мыльников А.А. Применение методов интервенционной радиологии для диагностики и лечения макроцистных форм лимфангиом. Диагностическая и интервенционная радиология. 2013;7(4):63-68.

40. Пупышев А.Б., Короленко Т.А., Тихонова М.А. Эффекты и механизмы действия рапамицина на экспериментальную нейродегенерацию. *Нейрохимия*. 2018;35(4):338-350.
41. Рогинский, В.В., Овчинников И.А., Гавеля Е.Ю., Павелко Г.А., Бабиченко И.И., Ломака М.А., Рыжов Р.В. Мальформации лимфатической системы головы и шеи у детей: диагностика и методы лечения. *Онкопедиатрия. Материалы VI съезда онкологов с международным участием*. 2015;2(3):324-325.
42. Рудакова Э.А., Ковалева О.А., Опеньшева А.В., Королева М.А. Результаты лечения хилоперитонеума у новорожденного. *Пермский медицинский журнал*. 2015;32(6):78-83.
43. Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н., Мареева Ю.М., Жуков Н.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией RIK3SA. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;1(9):29-44.
44. Сафин Д.А., Агибалов Д.Ю. Развитие хлыстовой гиперпигментации кожи после использования блеомицина для склеротерапии сосудистых мальформаций с медленными потоковыми характеристиками. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(1):60-68. <https://doi.org/10.21518/akh2022-003>.
45. Соколов Ю.Ю., Дзядчик А.В., Стоногин С.В., Сангаре К. Редкая операция по поводу резистентного хилезного асцита у девочки 11 месяцев. Материалы XI Всероссийского научно-практического форума с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», посвящённого 20-летию НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗМ, 100-летию со дня рождения академика АМН СССР, РАН Ю.Ф. Исакова. *Детская хирургия*. 2023;27(1):172.
46. Соколов Ю.Ю., Донской Д.В., Ефременков А.М., Антонов Д.В., Бибилова Е.Е., Омарова Ж.Р., Ковбасюк Д.А., Кручинин К.С. Лапароскопические вмешательства у детей с ретроперитонеальными лимфатическими мальформациями. *Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова*. 2022;26:150-155.

47. Соколовская М.А., Манеров Ф.К., Мальцева Е.В., Черпакова Е.Я. Хилоторакс у новорожденных детей. Педиатрия. 2015;94(1):83-85.
48. Строканева А.В., Моногарова Л.И. Интересный случай из практики врача педиатра: синдром Горхема-Стаута. Амурский медицинский журнал. 2023;том11,1(34):98-101.
49. 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.
50. Хачатрян Л.А., Новичкова Г.А., Васильева М.С., Клецкая И.С., Щербаков А.П., Масчан А.А. Капошиформный лимфангиоматоз с феноменом Казабаха-Мерритт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(2):142-151.
51. Ходжибеков Р.Р., Хохлова О.Н., Рейзис А.Р., Кожевникова Г.М. Плазмцитоидные дендритные клетки и их роль в иммунопатогенезе вирусных инфекций на примере гепатита В. Журнал инфектологии.2019;11(2):14-19.
52. Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Давранов Б.Л., Исаков А.М., Давлатов С.С., Махмудов Б.Б., Рахимов А.К. Лечение лимфангиом у детей. Вопросы науки и образования. 2020;7(91):90-100.
53. Шароев Т.А., Бурков И.В., Ковалев Д.В., Климчук О.В., Бондаренко С.Б., Илларионов Ю.В. Лимфангиомы брыжейки тонкой кишки у детей (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2012;2(2):58-63.
54. Шептий О.В., Круглова Л.С., Жукова О.В., Эктова Э.В., Ракша Д.А., Шматова А.А. Высокоэнергетическое лазерное излучение в дерматологии и косметологии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;6:39-43.
55. Шишло В.К., Сесорова И.С., Миронов А.А. Филогенез и онтогенез лимфатической системы. Вестник лимфологии. 2013;4:10-17.

56. Ad M., Greene A.K. Prenatal Lymphedema: A genotype-phenotype analysis. *Journal of Vascular Anomalies*.2024;5(1):e073.
57. Adams D.M., Ricci K.W. Vascular Anomalies. Diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2019;33(3):455-470.
58. Adams D.M., Trenor C.C, Hammill A.M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257.
59. Agarwal S., Anderson B.K., Mahajan P., Fernandes C.J., Margolin J.F., Iacobas I. Sirolimus efficacy in the treatment of critically ill infants with congenital primary chylous effusions. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29510.
60. Ahlers C.G., Baron C.M., Sarma A. Contrasting cases of complex lymphatic anomalies: case reports and review of the literature. *Journal of Vascular Anomalies*.2021;2(1):e007.
61. Al-Adnani M., Williams S., Rampling D.M., Malone M., Sebire N.J. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59:1278-1282.
62. Albaghdady A., El-Asmar K.M., Moussa M., Abdelhay S. Surgical management of congenital chylous ascites. *Annals of Pediatric Surgery*. 2018;14(2):56-59.
63. Amodeo I., Colnaghi M., Raffaelli G., Cavallaro G., Ciralli F., Gangi S., et al. The use of sirolimus in the treatment of giantcystic lymphangioma. Four case reports and update of medical therapy. *Medicine* 2017;96:51(e8871).
64. Antao B, Croaker D., Squire R. Successful Management of congenital chyloperitoneum with fibrin glue. *Journal of Pediatric Surgery*. 2003;38(11):e54.
65. Badia P, Ricci K, Gurria JP, Dasgupta R, Patel M, Hammill A. Topical sirolimus for the treatment of cutaneous manifestations of vascular anomalies: A case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28088.

66. Bappal B., Ghani S.A., Chaudhary R., Vaishnav A. Successful surgical treatment of congenital chylous ascites. *Indian pediatrics*. 1998;35:276-277.
67. Bagrodia N., Defnet A.M., Kandel J.J. Management of lymphatic malformations in children. *Current opinion in pediatrics*. 2015;27(3):356-363.
68. Bellini C., Cabano R., De Angelis L.C., Bellini T., Calevo M.G., Gandullia P. Congenital and acquired chylothorax in newborns: a systemic review. *Journal Paediatr Child Health*. 2018;54(8):840–847.
69. Bhatia C., Pratap U., Slavik Z. Octreotide therapy: a new horizon in treatment of iatrogenic chyloperitoneum. *Arch Dis Child*. 2001;85:234–5.
70. Blesinger H., Kaulfuß S., Aung T., Schwoch S., Prantl L., Rößler J., Wilting J., Becker J. PIK3CA mutations are specifically localized to lymphatic endothelial cells of lymphatic malformations. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200343.
71. Boscolo E., Coma S., Luks V.L., Greene A.K., Klagsbrun M., Warman M.L., Bischoff J. AKT hyper-phosphorylation associated with PI3K mutations in lymphatic endothelial cells from a patient with lymphatic malformation. *Angiogenesis*. 2015;18(2):151-62.
72. Bouwman FC.M., Verhoeven B.H., Klein W.M., Schultze Kool L.J., de Blaauw I. Congenital vascular malformations in children: from historical perspective to a multidisciplinary approach in the modern era-a comprehensive review. *Children*. 2024;11(5):567.
73. Brouillard P., Boon L., Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *Journal Clinical Investigation*. 2014;124(3):898-904.
74. Brown M., Pysher T., Coffin C.M. Lymphangioma and congenital pulmonary lymphangiectasis: a histologic, immunohistochemical, and clinicopathologic comparison. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*. 1999;12(6):569-575.
75. Buettiker V., Hug M.I., Burger R., Daenziger O. Somatostatin: a new therapeutic option for the treatment of chylothorax. *Intensive care medicine*. 2001;(27):1083-1086.

76. Bui H.M., Enis D., Robciuc M.R., Nurmi H.J., Cohen J., Chen M., Yang Y., Dhillon V., Johnson K., Zhang H., Kirkpatrick R., Traxler E., Anisimov A., Alitalo K., Kahn M.L. Proteolytic activation defines distinct lymphangiogenic mechanisms for VEGFC and VEGFD. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(6):2167-2180.
77. Burrows P.E. Endovascular treatment of slow-flow vascular malformations. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2013;16(1):12-21.
78. Byrne A.B., Brouillard P., Sutton D.L., Kazenwadel J., Montazaribarforoushi S., Secker G.A. et al. Pathogenic variants in MDFIC cause recessive central conducting lymphatic anomaly with lymphedema *Science Translational Medicine*. 2022;14:e4869.
79. Canaud G., Hammill A.M., Adams D., Vikkula M., Keppler-Noreuil K.M. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet Journal Rare Disease*. 2021;16(1):306.
80. Cannizzaro V., Frey B., Bernet-Buettiker V. The role of somatostatin in the treatment of persistent chylothorax in children. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2006;30:49-53.
81. Chen E.Y., Hostikka S.L., Oliaei S., Duke W., Schwartz S.M., Perkins J.A. Similar histologic features and immunohistochemical staining in microcystic and macrocystic lymphatic malformations. *Lymphatic Research and Biology*. 2009;7(2):75-80.
82. Cheung Y., Leung M.P., Yip M. Octreotide for treatment of post-operative chylothorax. *The Journal of Pediatrics*. 2001;139:157–9.
83. Church J.T., Antunez A.G., Dean A., Matusko N., Deatrck K.B., Attar M.A. Evidence-based management of chylothorax in infants. *Journal of Pediatric Surgery*. 2017;52(6):907–912.
84. Clapp A., Shawber C.J., Wu J.K. Pathophysiology of slow-flow vascular malformations: current understanding and unanswered questions. *Journal of Vascular Anomalies*. 2023;4(3):e069.

85. Cursiefen C., Schlötzer-Schrehardt U., Breiteneder-Geleff S., Holbach L.M. Orbital lymphangioma with positive immunohistochemistry of lymphatic endothelial markers (vascular endothelial growth factor receptor 3 and podoplanin). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2001;239(8):628-32.
86. Danial C., Tichy A.L., Tariq U., Swetman G.L., Khuu P., Leung T.H., Benjamin L., Teng J., Vasanawala S.S., Lane A.T. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(6):1050-7.
87. Dellinger M. T., Ferry T., Williams D., Milne T., Murgia L., Kelly M. Meeting report for the 2023 international scientific conference on complex lymphatic anomalies. *Journal of Vascular Anomalies*. 2024;5(2):e085.
88. Dodds M., Tollefson M., Castelo-Soccio L., Garzon M.C., Hogeling M., Hook K., Boull C., Maguiness S. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. *Pediatric Dermatology*. 2020;37(2):272-277.
89. Emery P.J., Bailey C.M, Evans N.G. Cystic hygroma of the head and neck. A review of 37 cases. *The Journal of Laryngology and Otology*. 1984;98:613-619.
90. Fleming J.N., Hostikka S.L., Chen E.Y., Schwartz S.M., Perkins J.A., Plasmacytoid dendritic cells and interferon levels are increased in lymphatic malformations. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2008;139(5):671-676.
91. Holm-Weber T., Skov F., Mohanakumar S., Thorup L., Riis T., Christensen M.B., Sonne D.P., Jensen P.B., Bodtkjer D.B., Hjortdal V.E. Octreotide improves human lymphatic fluid transport a translational trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2024;65(1):ezad380.
92. Höck M., Höller A., Hammer M., Wechselberger K., Krösslhuber J., Kiechl-Kohlendorfer U., Scholl-Bürgi S., Karall D. Dietary treatment of congenital chylothorax with skimmed breast milk. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47:175/

93. Hou F., Dai Y., Buckmiller L.M., Shafirstein G., Fan C.Y., Saad A.G., Suen J.Y., Richter G.T. A pilot in vivo model of human microcystic lymphatic malformations. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2011;137(12):1280-5.
94. Huang H.Y., Ho C.C., Huang P.H, Hsu S.M. Co-expression of VEGF-C and its receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3, in endothelial cells of lymphangioma. Implication in autocrine or paracrine regulation of lymphangioma. *Laboratory Investigation*. 2001;81(12):1729-34.
95. Iacobas I., Adams D.M., Pimpalwar S., Phung T., Blei F., Burrows P., Lopez-Gutierrez J.C., Levine M.A., Trenor C.C. 3rd. Multidisciplinary guidelines for initial evaluation of complicated lymphatic anomalies-expert opinion consensus. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28036.
96. ISSVA Classification of vascular Anomalies 2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available at: issva.org/classification. Accessed September 2,2018.
97. Freedman D.A., Folkman J. CDK2 translational down-regulation during endothelial senescence. *Experimental Cell Research*. 2005;307(1):118-30.
98. Gomez-Acevedo H., Dornhoffer J.R., Stone A., Dai Y., Richter G.T. Gene expression differences in pediatric lymphatic malformations: size really matters. *Lymphatic research and biology*. 2018;16(4):347-352.
99. Janardhan, H. P. Vascular and lymphatic malformations: perspectives from human and vertebrate studies. *Circulation research*. 2021;129(1):131–135.
100. Jhaa S.K., Rauniyara K., Jeltscha M. Key molecules in lymphatic development, function, and identification. *Annals of Anatomy*. 2018;219:25–34.
101. Ji Y., Chen S. , Peng S., Xia C., Li L. Kaposiform lymphangiomatosis and kaposiform hemangioendothelioma: similarities and differences. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14:165.
102. Kalwani N.M, Rockson S.G. Management of lymphatic vascular malformations: a systematic review of the literature. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*.2021;9(4):1077-1082.

103. Kaufman G.E., D'Alton M.E., Crombleholme T.M. Decompression of fetal axillary lymphangioma to prevent dystocia. *Fetal Diagnosis Therapy*. 1996;11(3):218-20.
104. Keppler-Noreuil K.M., Parker V.E., Darling T.N., Martinez-Agosto J.A. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):402-421.
105. Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E., Semple R.K., Lindhurst M.J., Sapp J.C., Alomari A., Ezaki M., Dobyns W., Biesecker L.G. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):287-95.
106. Kirsh A.L., Cushing S.L., Chen E.Y., Schwartz S.M., Perkins J.A. Tertiary lymphoid organs in lymphatic malformations. *Lymphatic research and biology*. 2011;9(2):85-92.
107. Lagrèze W.A., Joachimsen L., Gross N., Taschner C., Rössler J. Sirolimus-induced regression of a large orbital lymphangioma, *The International Journal on Orbital Disorders, Oculoplastic and Lacrimal Surgery*. 2019;38(1):79-80.
108. Lala D., Mulliken J.B., Alomari A.I., et al. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly - clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiology*. 2013;42(7):917-24.
109. Lanoel A., Torres Huamani A.N., Feliu A., Sala M.J, Alvarez M., Cervini A.B, Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: presentation of two cases.treated with sirolimus. *Pediatric Dermatology* 2016;1-5.
110. Le Sage S., David M., Dubois J., et al. Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: A case series. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(4):472-477.
111. Lee S.Y., Loll E.G., Hassan A.S., Cheng M., Wang A., Farmer D.L. Genetic and molecular determinants of lymphatic malformations: potential targets for therapy.*Journal of developmental biology*. 2022;10(1):11.
112. Lerat J., Mounayer C., Scomparin A., Orsel S., Bessede J.P., Aubry K. Head and neck lymphatic malformation and treatment: clinical study of 23 cases.

European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. 2016;133(6): 393-396.

113. Li J., Zhong W., Geng X., Liu X., Zhang X., Wang Y., Li H. Ultrasonographic diagnosis, classification, and treatment of cervical lymphatic malformation in paediatric patients: a retrospective study. *BMC Pediatrics*. 2020;20(1):441.

114. Lokmic Z., Mitchell G.M., Koh Wee Chong N., Bastiaanse J., Gerrand Y.W., Zeng Y., Williams E.D., Penington A.J. Isolation of human lymphatic malformation endothelial cells, their in vitro characterization and in vivo survival in a mouse xenograft model. *Angiogenesis*. 2014;17(1):1-15.

115. Luisi F., Torre O., Harari S. Thoracic involvement in generalised lymphatic anomaly (or lymphangiomatosis). *European Respiratory Review*. 2016;25:170-177.

116. Mäkinen T., Boonhttps L. M., Miikka Vikkulahttps M., Alitalohttps K. Lymphatic malformations: genetics, mechanisms and therapeutic strategies. *Circulation Research*. 2021;129(1):136-154.

117. Meirelles D.P., do Couto A.M., Silva L., Abreu L.G., de Sousa S., Custódio M., Tarquinio S., Batista A.C., Mendonça E.F., Libório-Kimura T.N., Louredo B., Romañach M.J., de Andrade B., Nonaka C., Alves P.M., de Sena L., Mesquita R.A., de Aguiar Meirelles M. Oral lymphatic malformations: A multicenter study of 208 cases and literature review. *Head and neck*. 2021;43(11):3562–3571.

118. Mohseni-Bod H., Macrae D., Slavik Z. Somatostatin analog (octreotide) in management of neonatal postoperative chylothorax: is it safe? *Pediatric Critical Care Medicine*. 2004;5(4):356-357.

119. Mizuno T., Fukuda T., Emoto C., Mobberley-Schuman P.S., Hammill A.M., Adams D.M., and Vinks A.A. Developmental pharmacokinetics of sirolimus: implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies. *Pediatric Blood Cancer*. 2017; 64(8):e26458.

120. Olive G., Kipnis J., Randolph G.J., Harvey N.L. The Lymphatic vasculature in the 21st century: novel functional roles in homeostasis and disease. *Cell*. 2020;182(2):270-296.
121. Ozeki M., Fukao T. Generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease: overview and recent insights. *Advances in wound care*. 2019;8(6):230-245.
122. Ozeki M., Fujino A., Matsuoka K., et al. Clinical features and prognosis of generalized lymphatic anomaly, kaposiform lymphangiomatosis, and Gorham-Stout disease. *Pediatric Blood Cancer* 2016;63(5):832–8.
123. Penington A., Holmes A., Vrazas J. Magnetic resonance imaging as a predictor of outcome in congenital lymphatic malformations of the neck. *Journal of Vascular Anomalies*. 2023;4(1):e058.
124. Penington A., Phillips R., Sleebs N., Halliday J. Estimate of the prevalence of vascular malformations. *Journal of Vascular Anomalies*. 2023;4(3):e068.
125. Perkins J.A., Maniglia C., Magit A., Sidhu M., Manning S.C., Chen E.Y. Clinical and radiographic findings in children with spontaneous lymphatic malformation regression. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2008;138:772-777.
126. Peters D.J., Courtemanche D.J., Heran M.S., Ludemann J.P., Prendiville J.S. Treatment of cystic lymphatic vascular malformations with OK-432 sclerotherapy *Plastic Reconstructive Surgery*. 2006;118(6):1441-1446.
127. Petkova M., Ferby I., Mäkinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *The Journal of Clinical Investigation*. 2024;134(6):e172844.
128. Porwal P.K., Dubey K.P., Morey A., Singh H., Pooja S., Bose A. Bleomycin sclerotherapy in lymphangiomas of head and neck: prospective study of 8 cases. *Indian Journal Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2018;70(1):145-148.
129. Raghavendran P., Albers S.E., Phillips J.D. Clinical response to PI3K- α inhibition in a cohort of children and adults with PIK3CA-related overgrowth spectrum disorders. *Journal of Vascular Anomalies*. 2022;3(1):e038.

130. Ramani P., Shah A. Lymphangiomatosis. Histologic and immunohistochemical analysis of four cases. *The American journal of surgical pathology*. 1993;17(4):329-335.
131. Reck-Burneo C.A., Parekh A., Velcek F.T. Is octreotide a risk factor in necrotizing enterocolitis? *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43:1209–1210.
132. Reinhardt M.A., Nelson S.C., Sencer S.F., Bostrom B.C., Kurachek S.C., Nesbit M.E. Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alpha. *Journal Pediatric Hematology Oncology*. 1997;19(3):232-6.
133. Ren L.H., Mohd Nk.N., Abdullah K., Aziz A., Mohamad I. Ex utero intrapartum treatment (exit) of gigantic intrapartum lymphangioma and its management dilemma - a case report. *Medeniyet Medicine Journal*. 2020;35(2):161-165.
134. Roehr C.C., Jung A., Proquitté H., Blankenstein O., Hammer H., Lakhoo K. et al. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. *Intensive Care Med* 2006;32:650–657.
135. Rodriguez-Laguna L., Agra N., Ibañez K., Oliva-Molina G., Gordo G., Khurana N., Hominick D., Beato M., Colmenero I., Herranz G., Torres Canizalez J.M., Rodríguez P.R., Vallespín E., Martín-Arenas R., Del Pozo Á., Villaverde C., Bustamante A., Ayuso C., Lapunzina P., Lopez-Gutierrez J.C., Dellinger M.T., Martinez-Glez V. Somatic activating mutations in PIK3CA cause generalized lymphatic anomaly. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;216(2):407-418.
136. Rottem S., Bronshtein M.. Transvaginal sonographic diagnosis of congenital anomalies between 9 weeks and 16 weeks menstrual age. *Journal of Clinical Ultrasound* 1990;18:307-314.
137. Rosti L., Bini R.M., Chessa M., Butera G., Drago M., Carminati M. The effectiveness of octreotide in the treatment of post-operative chylothorax. *European Journal of Pediatric*. 2002;161:149–50.
138. Saccone G., Di Meglio L., Di Meglio L., Zullo F., Loccia M., Zullo F., Berghellac V., Di Meglio A. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal chest wall

cystic lymphangioma: An Italian case series. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;236:139–142.

139. Sagoyan G.B., Zhukov N.V., Strelnikov V.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M., Mareeva Yu.M., Garbuzov R.V., Imyanitov E.N., Dinikina Yu.V., Kutsev S.I., Donyush E.K., Kirgizov K.I., Semenova N.A., Polyayev Yu.A., Kletskaya I.S., Maschan A.A., Varfolomeeva S.R. Consensus on the diagnosis and treatment of PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(2):124–30.

140. Shakoor A., Wu J.K., Muley A. Lymphatic endothelial cell defects in congenital cardiac patients with postoperative chylothorax. *Journal of Vascular Anomalies*. 2021;2(3):e016.

141. Shayesteh S., Salimian K.J., Fouladi D.F., Blanco A., Fishman E.K., Kawamoto S. Intra-abdominal lymphangioma: A case report . *Radiology case reports*. 2020;16(1):123–127.

142. Shetty D., Rai H., Rastogi P., Panda A., Ahuja N. Vascular malformations of the oral cavity in children and young adolescents – insights into their pathogenesis. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. 2009;12(2).

143. Steinemann D. C., Dindo D., Clavien P.A., Nocito A. Atraumatic chylous ascites: systematic review on symptoms and causes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;212(5):899-905e4.

144. Stone O.A., Stainier D.Y.R. Paraxial mesoderm is the major source of lymphatic endothelium. *Developmental Cell* 2019;50(2):247-255.e3.

145. Toru H.S., Sanhal C.Y., Yilmaz G.T., Ozbudak I.H., Mendilcioglu I., Ozbilim G. Rare congenital pulmonary malformation with diagnostic challenging: congenital pulmonary lymphangiectasia, report of four autopsy cases and review of literature. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;28(12):1457-1460.

146. Triana P., Díez-Sebastián J., Rodríguez-Laguna L., Martínez-Glez V., López-Gutierrez J.C. Sirolimus early treatment in vascular anomalies leads to a better response. *Journal of Vascular Anomalies*. 2023;4(1):e065.

147. Vass G., Fry R.E., Roehr C.C. Should newborns with refractory chylothorax be tried on higher dose of octreotide? *Neonatology* 2021;118:122-126.
148. Wang N., Harris J.E., Durand R. Prenatally diagnosed lymphatic malformations of the head and neck: clinical course at delivery, infancy, and beyond. *Journal of Vascular Anomalies*. 2022;3(1):e035.
149. Yinon Y., Grisaru-Granovsky S., Chaddha V., Windrim R., Seaward P. G.R., Kelly E.N., Beresovska O., Ryan G. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;(36):58-64.
150. Young E.E., Gandhi N., Stuhldreher P., Bishop J.A., Wang M. Profound hematuria in a toddler yields an unusual diagnosis. *Urology Case Reports*. 2016;(6):39-41.
151. Ziedalski T.M., Raffin T.A., Sze D.Y., Mitchell J.D., Robbins R.C., Theodore J., John L. Faul J.L. Chylothorax After Heart/Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004;23(5):627-631.