

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗЫКОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЛИМФАНГИОМ У ДЕТЕЙ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.11. Детская хирургия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор И.Н. Нурмеев

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
2.1. Клинико-анамнестическая характеристика больных	56
2.2. Ультразвуковое исследование больных	61
2.3. Рентгенологическое обследование пациентов	61
2.4. Лечение пациентов.....	62
2.4.1 Удаление лимфангиом классическим доступом.....	65
2.4.2 Малоинвазивные методы лечения.....	65
2.5. Склеротерапия in vitro. Эксперимент.....	67
2.6. Оценка результатов лечения	69
2.7. Методы статистической обработки результатов	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71
3.1. Алгоритм диагностики лимфангиом.....	71
3.2. Клиническая диагностика	72
3.3. Результаты инструментальных методов обследования	73
3.4. Лечение пациентов.....	74
3.4.1 Анализ рецидивов	76
3.4.2 Анализ показателей хирургического лечения.....	82
3.5 Клинические примеры	87
3.6 Склеротерапия. Эксперимент in vitro.....	95
3.6.1 Гистологическая характеристика препаратов лимфангиомы	97
3.6.2 Анализ морфометрических показателей эндотелия	99
3.5. Алгоритм хирургической тактики.....	110
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	130

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131
ПРИЛОЖЕНИЕ №1	158
ПРИЛОЖЕНИЕ № 2	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лимфангиомы (лимфатические мальформации - ЛМ) у детей являются сложной малоизученной сосудистой патологией лимфатического характера, и их радикальное излечение представляет собой тяжёлую диагностическую и терапевтическую проблему для врачей различных специальностей. В группе врождённых сосудистых аномалий (СА) лимфатические мальформации занимают второе место по частоте встречаемости (12 %) после венозных мальформаций [187]. К СА относят сосудистые опухоли, характеризующиеся повышенной пролиферацией эндотелия, и сосудистые мальформации, в патогенезе которых лежат мезенхимальные и ангиогенетические нарушения [21]. Лимфангиомы (ЛМ) представляют собой врожденные поражения лимфатической системы, которые состоят из кистозных пространств и расширенных лимфатических каналов, заполненных лимфатической жидкостью; с возрастом пациента лимфангиомы никогда не регрессируют [136, 165]. Патология характеризуется тотальным поражением вовлечённых структур преимущественно в областях скопления лимфоидной ткани, на пути коллекторов лимфоидной системы, иногда приводит к резкому ограничению жизненно-важных функций: дыхания, глотания, зрения, речи. Лимфангиомы увеличиваются с ростом ребёнка и, постепенно прогрессируя, вызывают значительные анатомические и функциональные дефекты [4, 18, 24].

С усовершенствованием пренатальной диагностики стало возможным раннее выявление лимфангиом на этапе внутриутробного развития плода. Но на практике данная патология проявляется преимущественно на 1 году жизни [2,145,202]. В диагностике лимфангиом различных локализаций высокоинформативными являются ультразвуковое исследование (в том числе пренатальная эхография), рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография [56, 167, 187].

Лидирующую роль в тактике лечения, по мнению ряда учёных, занимает хирургический метод [4, 15, 51, 132, 137], в том числе этапные

оперативные вмешательства [24, 56]. В ряде стран ведущими предстают сразу два отдельных метода лечения: хирургический и метод склеротерапии [179]. Кроме этого, в настоящее время, отмечается тенденция перехода от традиционных хирургических вмешательств к малоинвазивным и высоко косметичным способам, коими являются видео - эндоскопические операции и различные комбинированные химические методики воздействия на ткани лимфангиомы. Вследствие необходимости деликатного соотношения анатомии, функции и эстетики поражённой лимфангиомой области, лечение этой патологии может быть сложной задачей [103]. Сопоставляя риски инвазивных вмешательств с потенциальными преимуществами, некоторые учёные отводят склеротерапии ведущую роль [165]. Напротив, ряд учёных применяет склеротерапию только как дополнительный метод при обработке оставшихся после операции кист и, преимущественно, в лечении макрокистозных мальформаций [56].

В спектре современных способов лечения поверхностно расположенных лимфангиом следует отметить комбинированные методы, сочетающие в себе малотравматичные вмешательства, такие как пункция, аспирация под видео- и УЗИ-контролем с введением в полость лимфангиомы склерозирующего препарата [51, 165], видео-ассистированное удаление лимфангиом из нескольких хирургических доступов [50]. Применение малоинвазивных пункционных методик позволяет добиться значительного уменьшения объёма лимфангиомы и избежать хирургического лечения в 50% случаях [52]. Разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые способы лечения лимфангиом: способ удаления лимфангиомы с применением видео-эндоскопического оборудования [38]; комбинированный способ лечения с введением склерозирующих препаратов [39]. Несмотря на разнообразие многочисленных методов, результаты лечения не являются оптимальными, сохраняется высокий риск рецидива и пока не существует единого, универсального способа лечения. Необходимы дальнейшие изыскания, направленные на совершенствование лечебной тактики и

разработки универсального алгоритма, удовлетворяющего всех специалистов [20,98].

Степень проработанности темы

В настоящее время варианты лечения лимфангиом:

хирургическое лечение [1, 19, 20, 50, 51, 55, 57, 60,151]: традиционные «открытые» вмешательства, частичные резекции, видео-эндоскопические операции; **склеротерапия** [1, 80, 90, 114, 152, 163]: полость лимфангиомы облитерируется под действием различных препаратов: этанола, этоксисклерола, блеомицина, доксициклина, пицибанила (ОК-432), тетрадецилсульфата натрия; **выжидательная тактика; радиочастотная абляция, лазерная терапия** [1,17,122, 200]: используются для достижения точных областей поражения тканей (при лечении небольших, микрокистозных и поверхностных поражений слизистой оболочки); **СВЧ-гипертермия** [52]; **комбинированное лечение**: сочетание нескольких методов (например, резекция лимфангиомы с дополнительным проведением склерозирования полости во время операции); **консервативное лечение**: пероральные медикаментозные препараты: силденафил, пропранолол, сиролimus [18, 116, 190, 201].

В нашей стране до сих пор не разработаны единые принципы и схемы терапии пациентов с СА [18]; отсутствуют также международные практические рекомендации по лечению ЛМ разного типа и локализаций [80, 103]. «Золотым стандартом» хирургического лечения является максимально полное иссечение лимфангиомы [4, 7, 34]. Хирургическое лечение представлено несколькими вариантами в зависимости от локализации, размеров образования, возраста ребёнка: лапароскопические и видеоассистированные операции [50, 60], торакоскопические операции, робот-ассистированные [27,28]. Внедряются новые технологии, к которым относят микробиполярную технику диссекции [4, 178], ультразвуковую деструкцию с нейронавигацией [7, 56], «хирургию малых пространств», эндоскопические вмешательства, в том числе в комбинациях с введением

склерозирующих агентов. Хирургический метод лечения лимфангиом сопряжён с техническими сложностями радикального и одномоментного удаления при специфической топографии лимфангиомы, и характеризуется частотой рецидивов от 12% - при полном удалении, до 53% - при частичной резекции [50,51,52, 71, 72, 73,138], есть сообщения о 100% рецидивах при неполном удалении [138]. Нередко операции сопровождаются осложнениями: длительной лимфореёй, повреждением сосудисто-нервных структур, инфекционно-воспалительными процессами [50].

Метод склеротерапии связан с инъекцией в полость лимфангиомы склерозанта, способного вызвать химическое разрушение эндотелия с развитием фиброза и склероза. В настоящее время для склерозирующей терапии лимфангиом применяют различные агенты, их результативность соотносится с выраженностью повреждения эндотелия и других слоёв стенки лимфангиомных кист. Предпочтение в использовании агента для склеротерапии зависит от локализации поражения, морфологического подтипа лимфангиом и развития возможного осложнения [80, 126, 214]. Вопрос о склеротерапии остаётся дискуссионным. Склерозирование лимфангиомы разными веществами и хирургическое лечение противопоставляются друг другу, нет единого мнения об эффективности и предпочтительности одного метода лечения над другим [51, 56, 114, 165]. Применение определённого склерозирующего агента в конкретных случаях основывается на мнении экспертов (врачей), т.к. отсутствуют международные практические рекомендации по лечению ЛМ разного типа и локализаций [80, 103]. Современные публикации исследователей рассматривают лимфангиому в аспекте врождённой лимфатической патологии, продолжаются поиски причинных генов, целевого медикаментозного и интервенционного лечения [98,165].

В этой связи гистологическое изучение воздействия различных склерозантов на ткани ЛМ, выработка избирательной тактики, а также

внедрения современных малоинвазивных способов хирургического лечения является актуальным.

Цель исследования:

Улучшение результатов лечения детей с лимфангиомами путём внедрения новых способов хирургического лечения и совершенствования методики склеротерапии.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный и проспективный анализ лечения лимфангиом в Детской республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан за 20 лет.
2. Разработать и внедрить новый способ лечения лимфангиом у детей с использованием видео - эндоскопического оборудования.
3. Провести сравнительную оценку вероятности рецидива заболевания при применении различных методов хирургического лечения лимфангиом у детей.
4. В эксперименте обосновать применение склерозирующих агентов (в том числе пенной формы) для лечения лимфангиомы и провести морфологическое исследование с морфометрией эндотелиальной выстилки лимфангиомы.

Материалы и методы исследования

Предметом исследования являются способы лечения лимфангиом (традиционные хирургические вмешательства, комбинированные операции со склерозированием; видео-эндоскопические способы лечения).

Объект исследования – пациенты с диагнозом «Лимфангиома» в возрасте от 0 до 16 лет, находившиеся на лечении в Детской республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан в отделениях сердечно-сосудистой хирургии и хирургии для детей раннего возраста с 2000 по 2020 гг.; в экспериментальной части исследования объектом является гистологический материал, полученный в ходе операции.

Диссертационная работа выполнялась в три этапа. На первом этапе (теоретическом) был проведен сбор информации и ретроспективный анализ данных анамнеза (включая антенатальную диагностику), клинической картины, методов обследования, результатов лечения и оценки послеоперационного периода лечения лимфангиом на базе Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан за двадцатилетний период времени.

На втором (клиническом) этапе исследования разработанные теоретические положения и новые методы лечения лимфангиом были внедрены в клиническую практику. Проводились малоинвазивные оперативные вмешательства с оценкой их эффективности.

На третьем (экспериментальном) этапе разработана схема эксперимента, в ходе которого были получены гистологические результаты изменений эндотелия оболочки лимфангиомы под действием различных схем склерозирования. По результатам исследования проводили статистическую обработку полученных данных с применением соответствующих компьютерных программ.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрён в клиническую практику способ лечения лимфангиом мягких тканей с помощью видео-эндоскопического оборудования, отличающийся своей радикальностью, малоинвазивным доступом и осуществлением полного выделения и удаления лимфангиомы из окружающих мягких тканей с помощью видео-эндоскопических инструментов. Данный способ существенно отличается от предложенных ранее вариантов консервативного лечения лимфангиом и оперативной тактики [40, 41, 42]; может применяться при макрокистозных, микрокистозных и смешанных формах ЛМ, направлен на радикальное излечение.

Дополнен метод склеротерапии путём разработки и внедрения в клиническую практику способа лечения лимфангиом склерозированием

препаратами пенной формы. Способ лечения наиболее востребован при макрокистозных типах ЛМ и отличается мининвазивностью, высоким косметическим эффектом, возможностью неоднократного проведения. Введение препарата пенной формы обладает преимуществом диффундировать под давлением в глубокие межфасциальные карманы. Положительный результат лечения зависит от степени деструктивного воздействия склерозанта на эндотелий ЛМ.

Проведён анализ результатов лечения детей с лимфангиомами и сравнительный анализ рецидивов в группах пациентов, оперированных различными способами. Обосновано отсутствие достоверного повышения рецидивов в случае применения комбинированных со склеротерапией методов на основе результатов лечения лимфангиом в Детской республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан за 20-летний период.

Впервые в эксперименте по обработке резецированной ткани лимфангиомы склерозантами *in vitro* установлены статистически значимые изменения эндотелия и обоснованы достоверные дистрофические изменения вплоть до полной десквамации эндотелиоцитов в зависимости от времени воздействия склерозантов. Проведено изучение патоморфологии воздействия на эндотелий и прилежащую к лимфангиоме строму.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Теоретическая значимость заключается в том, что проведённые исследования позволили получить новые данные о возможностях и методах лечения лимфангиом у детей. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре детской хирургии Казанского ГМУ.

Предложены новые способы лечения лимфангиом и сформулированы показания к применению мининвазивных видео-эндоскопических операций при поверхностно локализованных и отграниченных лимфангиомах мягких тканей у детей с учётом их топографии, взаимосвязи с прилежащими органами.

Определение степени изменчивости эндотелия лимфангиомы от частичной до полной деструкции эндотелиального слоя под воздействием различных склерозирующих агентов позволяет установить необходимую экспозицию на остаточную ткань эндотелия лимфангиомы при её частичной резекции во время операции.

Результатом исследования стало дополнение алгоритма хирургической тактики при лимфангиомах у детей с включением: малоинвазивных видео-эндоскопических операций; в ситуациях сложного анатомо-топографического расположения и невозможности радикального иссечения лимфангиом применением частичных резекций с комбинацией введения склерозирующих агентов оптимальной экспозиции с целью профилактики рецидива.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан способ лечения лимфангиом мягких тканей с помощью видео-эндоскопического оборудования, позволяющий проводить радикальное удаление лимфангиом малоинвазивным видео-эндоскопическим доступом и приводящий к полному излечению пациентов; эффективность способа подтверждена сокращением в 2 раза периода лимфоистечения, в 1,5 раза продолжительности послеоперационного периода, отсутствием рецидива на средне-отдалённых сроках наблюдения.
2. Предложена методика интраоперационного склерозирования резидуальной ткани лимфангиомы, при технической невозможности её полного иссечения, заключающаяся в соблюдении необходимого времени экспозиции выбранных склерозантов для тотальной деструкции эндотелиальной выстилки лимфангиомы, что научно обосновано в экспериментальном исследовании.

Личный вклад соискателя

Автор принимал участие во всех этапах диссертационного исследования: разработка идеи диссертации, формулировка цели и задач, выбор методов исследования, создание и обработка базы данных по пациентам, анализ и обобщение результатов научного исследования. Соискатель лично курировал детей с лимфангиомами, проводил обследования и хирургическое лечение пациентов, проводил эксперимент, патоморфологическое исследование и морфометрические измерения, проводил статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов, готовил к печати публикации по результатам исследования.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование проведено в соответствии с шифром специальности 3.1.11. «Детская хирургия. Медицинские науки», включающей научные исследования и клиническую практику и охватывающей методы диагностики, лечения и профилактики врождённых и приобретённых хирургических заболеваний детского (начиная с антенатального) и подросткового возраста. В диссертационной работе проведён анализ хирургических способов лечения лимфангиом у детей: традиционных операций, комбинированных со склеротерапией способов лечения, и разработанных видео-эндоскопических способов; проведено экспериментальное исследование резецированной ткани лимфангиомы *in vitro*, направленное на изучение патоморфологии воздействия различных склерозантов на эндотелий лимфангиомы, с целью определения оптимального времени экспозиции. Данный подход направлен на профилактику рецидивов лимфангиом при частичной резекции и оставлении резидуальной ткани в топографически сложных для полного иссечения зонах. Исследование соответствует: п.№ 1 «Изучение этиологии, патогенеза и лечения пороков развития, заболеваний, травм и их последствий» и п.№3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения

хирургических болезней детского возраста и внедрение полученных данных в клиническую практику».

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведённого исследования определяется соответствием его дизайна критериям доказательной медицины, достаточным объёмом проведённых современных разноплановых методов исследования, применением статистических методов, адекватных поставленным задачам. Выводы, положения и практические рекомендации аргументированы, вытекают из анализа результатов работы и подтверждены статистической достоверностью полученных данных.

Материалы исследования и основные положения диссертации были доложены на: XVII Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2020), IX Всероссийской научно-практической конференции «Неотложная детская хирургия и травматология» (Москва 2021), XXXVI Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» (Казань 2021), XV Международной научно-практической конференции «Мировые научные исследования и разработки в эпоху цифровизации» 2021, 14-м Санкт-Петербургском Венозном Форуме (Рождественские встречи), (Санкт-Петербург 2021), на конкурсе молодых учёных и X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология» (Москва 2022), XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии» (Казань 2022).

Тема диссертации утверждена на заседании кафедры детской хирургии им. Академика С.Я. Долецкого РМАНПО 12.11.2021 года, протокол № 5/21, на заседании Учёного совета педиатрического факультета ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного последипломного

образования" Минздрава России 14.12.2021 года, протокол № 10. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования" Минздрава России, заседание от 30.11.2021 года, протокол № 16.

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном совещании кафедры детской хирургии им. Академика С.Я. Долецкого ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России и кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Казанского государственного медицинского университета» Минздрава России 01.04.2022 (протокол № 3/22).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, 3 работы в журнале, индексируемом Scopus. Получены 2 патента РФ на изобретение «Способ лечения лимфангиом», №2711257 от 15.01.2020 г., «Способ лечения лимфангиом», № 2738679 от 26.06.2020 г.

Объём и структура диссертации

Работа изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, главы «Пациенты и методы исследования», главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы, который включает 67 отечественных и 147 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 29 рисунками.

ГЛАВА 1.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ МАЛЬФОРМАЦИИ (ЛИМФАНГИОМЫ)

обзор литературы

1.1 Общая характеристика лимфангиом

Сосудистые мальформации лимфатического характера (которые раньше принято было обозначать термином «лимфангиомы») занимают второе место (12%) по частоте встречаемости среди всех сосудистых аномалий и отличаются сложным этиопатогенезом, разнообразной локализацией и рецидивирующим характером течения [2, 65, 92, 174, 187]. Статистически лимфангиомы составляли по одним данным от 10 до 12% всех доброкачественных образований у детей [20, 32, 137, 184], по другим данным 5-9% доброкачественных образований [3, 35, 65]; 1,3-10,6% [2]; 6-18% от доброкачественных сосудистых образований у детей [24]. Необходимо отметить, что многими авторами в публикациях продолжает применяться термин «лимфангиома» в отношении лимфатических мальформаций [16, 20, 22, 23, 32, 35], но, согласно современным исследованиям патогенеза, более точным термином является «лимфатическая мальформация» [36, 56, 202]. Далее в научной работе термин «лимфангиома» (по МКБ-10 D 18.1) также будет упоминаться. Лимфангиомы относят к группе дизэмбриоплазий, возникающих вследствие порочного эмбрионального развития лимфатической системы с 6-недельного гестационного срока [3,7]; клинически представляют собой доброкачественные кистозные образования разных размеров и различным внутренним содержимым: хилёзным или геморрагическим [2, 65, 124, 174, 179]. Отмечено, что даже в первоначально бессимптомных случаях лимфангиомы при рождении уже имеются, спонтанной регрессии не подвергаются [18]. Механическое или гормональное воздействие на сосудистые мальформации, стимулируя их рост, приводит к увеличению размера, что вызывает боль и функциональные нарушения, требующие лечения [2, 18, 35, 65, 187].

Распространенность лимфатических мальформаций составляет от 1,2 до 2,8 случаев на 1000 живорождений [154, 213]. Есть сообщения о более высокой заболеваемости Rottem и Bronshtein [Rottem, S. and Bronshtein, M. (1990)], которые оценили заболеваемость ЛМ плода на уровне 12 на 1000 живорождений [157]. Частота встречаемости лимфатических мальформаций по данным разных авторов колеблется от 1:1000 до 1:16000 [24, 68, 166, 208]; 1 на 2000–4000 рождений [174, 214]; 1:6000 [137, 184]; 1:2000-6000 живорождений [16, 32, 80], с популяционной частотой у выкидышей плода 1:875 [32, 181, 197]. С одинаковой частотой встречаются у обоих полов [159, 191]. Лимфангиомы поверхностной локализации являются причиной обширных косметических дефектов. Сложная висцеральная локализация лимфангиом вызывает функциональные нарушения внутренних органов и жизненно-важных процессов - дыхания, глотания, приводя к риску инвалидизации ребенка, снижая качество жизни, а в отдельных случаях – к летальному исходу [24, 92, 120, 127, 179].

Существующая проблема ранней диагностики и лечения лимфангиом у детей представляет одно из социально-значимых и прогрессивно развивающихся направлений в современной педиатрии. Дуализм этиопатогенеза лимфангиом, характер псевдоопухолевого проявления, отсутствие единого алгоритма лечения ставят перед врачами и учёными новые исследовательские задачи.

Интерес к изучению лимфангиом хорошо прослеживался в отечественной и зарубежной научной медицинской литературе XIX-XX века. Исторически в отечественной литературе встречались разные названия т.н. «лимфангиом»: лимфатические или хилезные кисты, хилангиомы, гигромы, кистозные гигромы [4, 43], шейные гигромы [4,32]. Впервые «кистозную гигрому», как аномалию развития лимфатической системы, описал Redenbacher (1828), отмечая частую локализацию в области шеи и реже в подмышечной впадине, паху, забрюшинном пространстве [192]; такое распределение совпадает с распределением примитивных лимфатических

мешков [82]. П.В. Любомудров в 1894 г. описал «Случай лимфоцисты». Среди отечественных учёных, занимавшихся подробным изучением лимфангиом, были: М.М. Покровский (учение «О лимфангиомах» 1898 г.), В.А. Оппель (в 1899 г. им предложена клинико-морфологическая классификация); А.А. Опокин (1911 г. «К учению о пато- и гистогенезе лимфангиомы»), А.П. Малинин (1974г.) [24]; А.И. Фролова (классификация 1983 г.).

Согласно теории опухолевого происхождения лимфангиома характеризуется пролиферацией лимфатических сосудов с образованием множественных тонкостенных лимфатических кист различного диаметра, выстланных эндотелием и заполненных хилусом [5, 16, 20, 32, 43, 137].

Современные генетические исследования отвергают возможность пролиферации и однозначно причисляют лимфангиомы к порокам развития, однако вопрос этиологии и патогенеза лимфангиом до сих пор остаётся дискуссионным и малоизученным [88, 151, 157, 201]. Научные публикации последнего десятилетия во многом посвящены изучению причин нарушения ангиогенеза при различных СА развития и поиску их целенаправленного лечения [88, 105, 107, 157, 165].

В исследованиях генетического и патофизиологического происхождения сосудистых мальформаций (СМ) установлен путь аномальной передачи сигналов внутри сосудистых эндотелиальных клеток—PI3K-AKT-mTOR млекопитающих, который играет ключевую роль в патогенезе этих аномалий [18, 88, 105].

Проблемы, связанные с диагностикой и лечением лимфангиом у детей, остаются актуальными и продолжают разрабатываться как в нашей стране, так и за рубежом. Ведущим методом лечения лимфангиом большинством авторов признаётся хирургический метод. Однако исторически сложившийся способ хирургического удаления ЛМ сопряжён с риском неполной резекции, возникновением рецидивов, наличием функциональных и косметических побочных эффектов [4, 92, 179]. Наравне с хирургическим удалением, всё

чаще в мировой практике применяется метод склерозирующей терапии. Согласно проведённому анализу литературных данных в настоящее время широко применяемыми во всём мире склерозирующими препаратами являются: этанол [80, 85, 103, 152, 165], тетрадецилсульфат натрия (ТДС/STS) [52, 85, 103, 113, 165, 214], этиблок (спиртовой раствор зеина) [125], этоксисклерол (лауромакрогол 400) [25, 52, 80, 152, 205], доксициклин [24, 80, 85, 93, 103, 113, 199, 203, 214], блеомицин [1, 17, 24, 68, 72, 80, 103, 150, 152, 165, 207, 214], пицибанил (ОК-432) [1, 17, 24, 29, 68, 190, 203]; этаноламин [203]; различные комбинации склерозантов [80]. Применяются различные техники введения склерозантов: метод чрескожной пункционной склеротерапии [49, 68, 93, 103, 125, 150, 214], лимфографическая техника введения [100, 103].

Современные отечественные научные разработки посвящены совершенствованию лечения (лимфангиом)/ЛМ преимущественно челюстно-лицевой области (Гургенадзе А.П., 1996; Якименко И.И., 2005; Ломака М.А., 2016; Петухов А.В., 2021). При этом в последнем труде большое внимание уделено методике и эффективности склерозирования лимфатических и лимфовенозных мальформаций области головы и шеи. В публикациях хирургов, занимающихся лечением лимфангиом челюстно-лицевой локализации, отдаётся предпочтение сочетанию хирургического метода с ультразвуковой деструкцией и аспирацией, пункционному лечению лимфангиом склерозирующими препаратами как у детей, так и у взрослых, а также операциям с интраоперационным нейромониторингом, ультразвуковой деструкции с нейронавигацией [49, 56, 92], лазерной терапии [24].

Не смотря на многообразие существующих методик лечения лимфатических мальформаций, сохраняется ряд нерешённых вопросов в практике выбора конкретного метода (хирургического, консервативного/метода склерозирования), его преимущества перед другими, отсутствует чёткий алгоритм в тактике ведения детей с лимфангиомами различных морфологических подтипов и различных локализаций [18, 24, 56]. В аспекте

хирургического вмешательства поднимаются вопросы радикальности удаления, срока операции, косметического результата в послеоперационном периоде [24]. При склерозировании поднимаются вопросы эффективности и безопасности конкретного препарата, количества сеансов и способа склерозирования, доступности и цены препарата.

Отмечены более благоприятные результаты при склерозировании макрокистозных поражений по сравнению с микрокистозными и смешанными формами [80, 85, 103, 203, 214]. Cheng J. с соавторами в систематическом обзоре по базам данных поисковых систем Pub Med, EMBASE и Ovid за 1995–2014 гг., отмечает эффективность склеротерапии доксициклином в 84,2% случаев макрокистозных и смешанных лимфатических мальформаций [93]. В систематическом обзоре De Maria L. с соавторами с 2000-2018 гг. по эффективности чрезкожной склеротерапии лимфангиом головы, лица и шеи общая частота полного излечения составляет 50,5%, полного и частичного излечения > 80%; у доксициклина, по сравнению с другими склерозанатами эффективность была выше - 62,4% [103]. В статье F.C.M. Bouwman с соавторами, и метаанализе De Maria L., с соавторами отмечается, что смешанные макро-и микрокистозные поражения труднее поддаются эффективному лечению по сравнению с монокомпонентными образованиями, т.е. представленными любым, но только одним либо макрокистозным, либо микрокистозным компонентом. В исследованиях некоторых авторов предпочтение отдаётся комбинации нескольких препаратов для склеротерапии [80]. Вопрос выбора метода лечения лимфангиом по-прежнему остаётся дискуссионным [80, 103].

1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе лимфангиом

Этиология лимфангиом остаётся малоизученной [157, 201, 214]. В литературе существуют две концепции этиопатогенеза лимфангиом [36,157]: рассматривающая лимфангиому как неопластический процесс, управляемый

аутокринной передачей сигналов VEGF [5, 157] и как результат порока развития лимфатических сосудов на определенном этапе её эмбриогенеза в результате локализованных соматических мутаций [2, 50, 145, 157].

Большинство специалистов, не считая лимфангиому новообразованием, склоняется к мнению, что более уместен термин «лимфатическая мальформация», то есть порок развития лимфатических сосудов [18, 31, 57], что согласуется с систематизацией Международного общества сосудистых исследований ISSVA - (International Society for the Study of Vascular Anomalies) [12, 18, 24, 25, 36, 214]. Ряд специалистов отводит лимфангиомам промежуточное положение между опухолью и пороком развития лимфатических сосудов [3, 23, 50, 51, 145, 157].

Однако, согласно Международной классификации болезней X пересмотра, предполагается лишь одно понимание нозологии - «лимфангиома любой локализации D18.1» [20]. Далее в диссертационной работе будет использоваться именно этот термин.

Лимфангиомы формируются со 2 месяца внутриутробного развития. Клинически они проявляются чаще всего при рождении (более 50%) или в первые месяцы жизни, ко 2-му году жизни проявляются уже 90% случаев [2, 23, 36, 65, 145, 202], размеры увеличиваются пропорционально росту ребенка [12, 59]. Лимфангиомы редко встречаются во взрослой хирургической практике вследствие стёртой клинической картины, бессимптомного течения процесса [23, 94, 108, 140, 145, 159, 192].

Большинством исследователей поддерживается теория возникновения лимфангиом, как результат нарушения коммуникаций между секвестрированной лимфоидной тканью и периферической лимфатической системой. Особенности патологии лимфатической системы в первую очередь определяются её эмбриогенезом, вероятно лимфатические мальформации представляют собой клинический спектр патологических лимфатических процессов [32, 151, 201].

Патогенетические факторы (дисплазия и обструкция лимфатических путей, воспаление, травма, венозная недостаточность и прочие) приводят к повышению эндолимфатического давления и нарушают тончайший баланс регуляторных влияний контролирующей электрические и сократительные процессы в структурно-функциональной единице лимфатического сосуда, т.н. лимфангионе [9, 10, 11]. Впервые высказал мысль о наличии в лимфатическом сосуде клапанных сегментов как структурно-функциональных единиц Е. Horstmann в 1951 году, что в последствии экспериментально подтвердил Н. Mislin в 1961 году, им же было предложено новое название клапанному сегменту – «лимфангион». Он состоит из стенки сосуда и двух клапанов (дистального и проксимального) [9, 11, 45]. Современная теория активного транспорта лимфы отводит ему ведущую роль в процессе собственной сократительной активности клапанных сегментов лимфатических сосудов. Лимфангион – универсален, он обладает собственной насосной и ёмкостной функцией, саморегуляторным механизмом, в человеческом теле насчитывается около 100 тыс. лимфангионов [9, 11].

R. Schipp (1965 г., 1967 г.), Н. J. Oemke (1968 г.) подробно исследовали субмикроскопическое строение всех оболочек и частей лимфатического сосуда. R. Schipp показал важную роль нервных структур в регуляции сокращений лимфангионов в области мышечной манжетки. Сократительная деятельность лимфангиона и гладкомышечного аппарата лимфатического русла в целом имеет три уровня регуляции [44]:

1. саморегуляция ритма и силы сокращений в зависимости от высоты эндолимфатического давления, обеспечивающая соответствие между объемами диастолического наполнения и систолического выброса.
2. осуществляется местными нервными и гуморальными механизмами, изменяющими насосную и емкостную функции лимфангионов в зависимости от степени лимфообразования в регионе.

З - представлен центральными нервными и гормональными влияниями, подчиняющими интенсивность активного транспорта лимфы интересам всего организма.

Лимфатическая система организма представлена сложноорганизованной системой лимфатических сосудов разного калибра, лимфатических узлов и лимфатических органов. Берущая свое начало с первичных лимфатических сосудов на периферии, лимфа собирается в коллекторы, пути которых лежат через лимфатические узлы, коллекторы затем впадают в венозное русло, в правом и левом венозных углах [172]. В частности, этиопатогенез т.н. кистозных гигром, локализующихся в этих зонах, трактуется как нарушение сообщения между лимфатической и венозной системами.

Основной функцией лимфатической системы является поддержание интерстициального баланса жидкости в организме, что достигается путем дренирования богатой белком жидкости из кровеносных капилляров. Лимфатическая система объединяет межклеточные пространства и кровеносную систему в единую циркуляционную систему внутренней среды, регулирует переход межклеточной жидкости в кровь (от клеток каждого органа ко всем органам) [45, 172].

Сосуды третьего уровня (коллекторы) имеют клапаны и мышечную стенку и дренируют первые две системы (преколлекторы и лимфатические капилляры); Внутримышечная система существует и функционирует независимо от поверхностной дермальной системы [43, 115]. Абдоминальная хилезная система собирает лимфу из брюшной полости и конечностей, грудной проток осуществляет дренаж от всего туловища, за исключением правой половины головы и шеи, правой верхней конечности и правой половины грудной клетки. Перечисленные области дренируются правым лимфатическим стволом. Грудной проток впадает в левый яремно-подключичный угол, а правый лимфатический ствол – в правую яремно-подключичную область [115]. Собирающие лимфатические сосуды имеют клапаны, регулирующие односторонний ток лимфы. Координированное

сокращение мышечных клеток облегчает транспорт лимфы обратно в кровотоки [172]. Продвижение лимфы зависит от действия внутреннего «насоса» и клапанов и внешних факторов: сокращения мышц, артериальной пульсации, дыхательных движений и других [185].

Эмбриогенез

Лимфангиома формируется внутриутробно, в результате дизэмбриогенеза лимфатической системы. Изучение эмбрионального происхождения предшественников ЛЭК продолжается более 100 лет [185]. Существуют морфологические доказательства происхождения лимфатического эндотелия как из «венозных», так и «невенозных» предшественников в разных эмбриональных тканях. Предложено несколько теорий развития лимфатических сосудов: «центробежная теория», предложенная Sabin, согласно которой лимфатические сосуды возникают в результате непрерывного центробежного прорастания лимфатических эндотелиальных клеток из эмбриональных вен и лимфатических мешков [21, 151, 185]. Будущие эндотелиальные клетки лимфатических сосудов мигрируют от центральных венных сосудов и, сливаясь, образуют в интерстиции эмбриональные лимфатические мешки (яремные, подвздошные, срединные, подмышечные), которые впоследствии дают начало первичному лимфатическому сплетению. Образование мешков лимфатических сосудов происходит в областях, где мезодерма синтезирует специфический фактор роста эндотелия сосудов VEGF C-типа со специфическими рецепторами: VEGFR-3 (тип 3) и VEGFR-2 (тип 2), обладающих тирозинкиназной активностью [172]. Фактор роста эндотелия сосудов VEGF C-типа взаимодействует с сосудистым эндотелием через данные рецепторы и влияет на их устойчивость к повреждающим факторам, модулирует миграцию и пролиферацию клеток. После образования первичного лимфатического сплетения запускается процесс дифференцировки лимфатического русла [21]. Другая теория, предложенная McClure, согласно которой

лимфатические сосуды образуются путем слияния изолированных пространств в мезенхиме, которые впоследствии трансформируются в лимфатические эндотелиальные клетки (ЛЭК) [151]. Исследования на мышах показали, что помимо венозного источника, гомогенные клетки вносят вклад в предшественники ЛЭК в брыжеечных лимфатических сосудах, группа клеток в дермальном кровяном капиллярном ложе и еще не идентифицированная популяция клеток «невенозного» происхождения способствуют сборке дорсальной дермальной лимфатической сосудистой сети. Совсем недавно было показано, что популяция клеток-предшественников, полученных из второго поля сердца, вносит вклад в лимфатическую сосудистую сеть на вентральной стороне сердца [155]. Образование лимфатического эндотелия и его спецификация контролируется рядом белков: Prox1, CCBE, VEGF-C, VEGFR-3 и CCBE1, Sox18, CoupTFII, Gata2 и Nhex и других на более поздней стадии развития [21].

Предложено несколько теорий патогенеза лимфатических мальформаций. Одна теория поддерживает центростремительную теорию McClure о мезенхимальном происхождении лимфангиогенеза и предполагает, что первичные лимфатические мешки не сливаются с венозной системой. Это приводит к изолированным лимфатическим каналам, которые расширяются и формируют кистозные мальформации. Согласно другой теории тканей, аномально секвестрированная на ранних стадиях эмбриогенеза, не может присоединиться к нормальным центральным лимфатическим каналам и становится пороком развития. Третья теория предполагает аномальное образование лимфатических структур. Аберрантные почки теряют связи с лимфатическими зачатками и канализируются, образуя заполненные лимфой кисты. Эти структуры ветвятся и растут беспорядочно, образуя кисты без лимфооттока.

Goetsch E. (1938) полагал, что гигромы возникают как секвестрации эмбриональной лимфатической ткани из лимфатических мешков, нерегулярный рост и канализация которых приводили к образованию кисты. Дальнейшее увеличение кисты продолжалось в результате накопления лимфы, а распространение достигалось за счет образования эндотелиальных отростков, вторгающихся в окружающие ткани [121,181]. Такое образование из эндотелиальных зачатков соответствует центробежной теории лимфатического развития Sabin F.R. (1912), которая также обнаружила взаимосвязь между кистами, возникающую в результате атрофии под давлением стенок самой кисты и пораженных тканей.

Вопросы накопления лимфатической жидкости были отмечены некоторыми исследователями: из-за неадекватного дренажа, вследствие нарушения сообщения кисты с центральными лимфатическими каналами и венами, или посредством чрезмерной секреции выстилающих лимфангиому клеток (Thompson and Kieller, 1923); внезапного увеличения размера этих поражений в связи с их активным ростом и секрецией клеток (Синглтон, 1937) [82]. Предполагается, что патогенез кистозной лимфангиомы (т.н. гигромы) связан с нарушением сообщения между первичным лимфатическим мешком и венозной системой.

Другая концепция объясняет патогенез капиллярных и кавернозных лимфангиом, согласно которой ЛМ формируются из аномально секвестрированных почек развивающейся лимфатической мезенхимы, ответственных за тонкую сетчатую структуру концевых ветвей на периферии эмбриона. Их рост может быть ингибирован относительно более жесткими тканями на периферии (например, кожей и мышцами) по сравнению с относительно рыхлой жировой соединительной тканью, в которой образуются кистозные гигромы. Bill A.A., Sumner D.S. (1965г.) предположили, что классические описанные гистологические типы лимфангиом являются отражением их топографо-анатомической локализации. То есть морфология поражения продиктована гистологическим

составом окружающих лимфангиомы тканей. Эта теория объясняет расположение кистозных гигром на шее в окружении рыхлой соединительной ткани, позволяющей лимфатическим каналам значительно расширяться, а кавернозных лимфангиом – в областях с плотной соединительной тканью и мышечным слоем, препятствующим расширению лимфатических полостей (Bill A.A., Sumner D.S. (1965)). Все типы лимфангиомы могут встречаться в одном поражении [212].

Согласно Whimster I.W. основным патологическим процессом является сбор в глубокой подкожной плоскости лимфатических цистерн, которые отделены от нормальной сети лимфатических сосудов, но связаны с поверхностными лимфатическими пузырьками через вертикальные, расширенные лимфатические каналы [87]. Whimster I.W. предположил, что эти цистерны могут возникать из примитивного лимфатического мешка, который не может соединиться с остальной частью лимфатической системы во время своего эмбрионального развития [106]. Наблюдения Whimster I.W. подтверждаются лимфангиографическими и рентгенографическими исследованиями, которые показали большое проникновение мультилобулированных цистерн глубоко в дерму и латерально за пределами очевидных клинических поражений. Эти глубокие лимфангиомы не обнаруживают признаков связи с соседними нормальными лимфатическими узлами [106]. В литературе отмечается, что в пользу первой врождённой концепции формирования лимфангиом говорят факты сочетания патологии с локальным лимфостазом, её врождённый характер и сочетание с другими ВПР [31, 36]. А также отсутствие реакции на гормональную терапию и данные гистологических исследований, в которых нет злокачественно перерождённых клеток эндотелия лимфатических капилляров [131, 139, 143].

Lokmic и соавторы в исследовании модели ксенотрансплантата с использованием лимфатических эндотелиальных клеток отмечает сложность дифференциации между генетически обусловленным пороком развития лимфатических сосудов и доброкачественным образованием. Особое

значение имеет изучение роли пролимфангиогенных факторов роста VEGF-C и VEGF-D и их рецепторов, поскольку они жизненно важны для роста лимфатических эндотелиальных клеток и гомеостаза. Нарушение передачи сигналов VEGF-C, VEGF-D является потенциальной причиной аномальной пролиферации, разрастания ЛЭК (лимфатических эндотелиальных клеток) и образования ЛМ. Постулируется, что в основе развития ЛМ лежит генетическая мутация с участием факторов роста эндотелия сосудов, влияющих на лимфангиогенез: VEGF-C, VEGF-D, и их рецепторы VEGFR-2 и VEGFR-3 [13, 36, 149, 157, 172].

Другая концепция рассматривает лимфангиому как истинный неопластический процесс с типичными стадиями пролиферации, стабилизации и инволюции, и положительными тестами на васкулиэндотелиальный фактор роста (VEGF-C), рецептор-3 васкулиэндотелиального фактора роста (VEGFR-3), ангиогенные и лимфогенные свойства которого принимают участие в развитии и росте сосудов. Васкулиэндотелиальные факторы С и D с их митогенными свойствами регулируют функционирование эндотелиальных лимфатических клеток (ЛЭК) посредством рецептора-3 [4, 128, 157]. Исследование факторов роста при различных формах лимфангиом выявило следующие закономерности: VEGF-C определялся у 36% детей с кавернозной, у 36% с кистозной формой лимфангиом, у 40% с лимфангиомами внутренних органов. У детей с кожной формой лимфангиомы VEGF-C не определялся, но определялся рецептор данного фактора роста (VEGFR-3) у 50% детей [131]. При этом авторы отмечают, что кожную форму лимфангиомы нельзя с уверенностью отнести к неопластическому процессу, так как не определяются факторы роста, характерные для лимфогенеза, несмотря на наличие рецепторов к ним. При исследовании образцов гистологических срезов рецидивирующих и нерецидивирующих лимфангиом установлено, что рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста оставался неизменным VEGFR-3, а сам васкулиэндотелиальный фактор роста (VEGF-C) и

нейропилин 2 (Nrp2) значительно повышены при рецидивирующей форме лимфангиомы по-сравнению с нероцидивирующей [210].

Лимфангиомы могут возникать на основе локальной лимфатической обструкции [23, 154, 192], после травм, оперативных вмешательств, облучений и инфекции, которые играют роль триггеров, запускающих механизм лимфангиогенеза [13, 36]. Некоторыми авторами кистозная гигрома рассматривается как образование, возникающее вследствие травмы, в результате которой развивается локальная гипоксия и запуск каскадного механизма свободно-радикального окисления. Эти процессы стимулируют функцию фибробластов и большую митотическую активность [8].

Исследователями молекулярного патогенеза лимфатических пороков выдвигается гипотеза о формировании локализованных ЛМ из лимфатических узлов. Данные основываются на изучении характеристики ЛЭК, выделенных из лимфатических и лимфовенозных мальформаций (ЛВМ), и сравнении экспрессии генов нормального и поражённого лимфатического эндотелия. Предполагается, что аномальная связь между патологическим незрелым лимфатическим эндотелием и окружающей стромой на ранних стадиях развития лимфатических узлов может быть критическим патогенетическим фактором [139]. Обнаружение лимфоидных агрегатов (лимфоидных фолликулов) в лимфатических пороках - важное гистологическое открытие, которое склоняет исследователей к гипотезе о происхождении ЛМ из лимфатических узлов [56, 98, 121, 144].

В морфологических характеристиках препаратов лимфангиом авторы описывают расширенные пространства, выстланные плоскими эндотелиальными клетками с лимфоцитарными агрегатами, представляющими собой скопление лимфоидных клеток в фиброзной строме [94, 146, 197]. Исследование Kirsh A.L. с соавторами является первым, в котором описываются такие лимфоидные агрегаты как ТЛО (третичные лимфоидные органы), подтверждая их характерный иммуногистохимический вид и подчёркивая их потенциальную роль в формировании и сохранении

ЛМ. Результаты этой работы совпадают с основополагающим клинико-патологическим исследованием ЛМ, проведенным Goetsch E., в котором он описал скопления лимфоидных клеток в организованных фолликулах и больших неорганизованных плотных зонах лимфоцитов. В исследованиях демонстрируется, что лимфоидные агрегаты включают различные типы клеток и два хемокина, которые в настоящее время считаются типичными для ТЛО [121, 144].

1.3 Классификация и типы лимфангиом

Существуют различные систематизации лимфангиом: по этиологии, гистологической структуре, строению и характеру образования, локализации. Согласно одной из фундаментальных классификаций лимфангиом, основанной на гистологическом строении (Wegner G. 1877 г.) лимфангиомы подразделяют на три категории: простая лимфангиома (или капиллярная), кавернозная и кистозная [16, 20, 32, 36].

В некоторых, более поздних, литературных источниках и работах практикующих врачей встречается несколько дополненная классификация в аспекте деления простой лимфангиомы на поверхностный капиллярный и глубокий тип, локализованный в дерме и дополнительно выделенный тип лимфангиом, локализующихся во внутренних органах [52, 131, 183]. Отмечают переходные формы лимфангиом и сочетание разных форм [20]. Отечественным ученым В.А. Оппелем, изучавшим лимфангиомы, в 1899 г. предложена клинико-морфологическая классификация, по которой выделялись формы лимфангиом: капиллярно-варикозные, пещеристые (кавернозные), кистозные (мешотчатые). По данным А.П. Малинина (1974г.) лимфатические мальформации подразделяются на малораспространённые (занимающие одну или две смежные анатомические области) и обширные, поражающие три и более областей; и по типу роста: ограниченная форма мальформаций имеет четко очерченные контуры и не прорастает в окружающие ткани, диффузная форма поражает все ткани, включая, кожу,

слизистые оболочки, жировую клетчатку, мышцы, кости, фасции и близлежащие органы [24].

А.И. Фроловой (1983г.) предложена и внедрена в клиническую практику гистологическая классификация, по которой лимфангиомы подразделены по гистологическому строению: капиллярная, кавернозная, кистозная, смешанная; по характеру роста: поверхностная (ограниченная, распространенная), глубокая (диффузная); по локализации: области лица, полости рта, области шеи [2, 36].

Согласно гистологической классификации ВОЗ лимфатические опухоли подразделены на поверхностную лимфангиому (*lymphangioma circumscriptum*) и прогрессирующую (*progressive lymphangioma*) [36].

R.Smith и соавторы (1996 г.) классифицировали лимфангиомы по объёму кистозных полостей: макрокистозные (кистозные полости, объёмом от 2 см³ и выше), микрокистозные (кистозные полости, объёмом менее 2 см³), смешанные [36, 134, 192]. В других источниках микрокистами считаются до 1 см³ в диаметре, макрокистами более 1 см³. [4, 154].

Перечисленные выше сравнительные и гистологические классификации лимфангиом в настоящее время уже неактуальны, их применение может вести к некорректной диагностике и лечебным ошибкам [12].

В основной и общепринятой в клинической практике классификации Международного общества по изучению сосудистых мальформаций (ISSVA, 2014, 2018 год) под термином «лимфангиомы» понимаются лимфатические мальформации, отнесённые к простым порокам развития сосудов с медленным кровотоком [18, 36, 130, 134]. В основе лежит бинарная классификация сосудистых аномалий Mulliken, доработанная Международным обществом по исследованию сосудистых аномалий и впервые опубликованная в 1996 году.

Mulliken и Gliwacki в 1982 году на основании своих фундаментальных исследований предложили биологическую классификацию, согласно которой все сосудистые поражения подразделены на биологически активные и

биологически инертные (J.B. Mulliken, J. Glowacki, 1982). Она основана на биологических особенностях и клиническом течении сосудистых поражений. Согласно такому разделению сосудистых аномалий (СА) на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации (СМ), лимфангиомы относятся к последним.

Применение актуальной классификации сосудистых аномалий играет важную роль в правильной постановке диагноза, позволяет избежать терминологических ошибок, за которыми может последовать неадекватное лечение [12, 17, 37, 70, 134].

Таким образом, лимфатические мальформации являются результатом врождённой патологией строения лимфатических сосудов, для них не характерна пролиферация эндотелия, регрессия, что клинически проявляется медленным ростом образования [18].

1.4 Патологическая анатомия лимфангиом и локализация

По структуре и микроскопическому строению лимфангиома представлена тонкостенными кистами (от 2 мм до гигантских образований). Характерной чертой лимфангиом является плоский эпителиальный эндотелий и лимфоидная ткань, небольшие лимфатические пространства, гладкие мышцы и пенистые клетки. По мнению некоторых авторов, существует взаимосвязь гистологической структуры образования с её инвазивностью и топографическими особенностями, что в свою очередь может оказывать влияние на результат хирургического иссечения лимфангиомы. Макрокисты считаются менее инвазивными и менее трудными для радикального удаления, они встречаются в меньшем количестве, чем микрокисты [4,36].

Сравнение гистологических и клинических особенностей разных типов лимфангиом показывает, что макрокистозные и микрокистозные, неотличимые по гистологическим особенностям и иммуногистохимическим окрашиванием на маркеры лимфатического эндотелия, могут проявлять себя по-разному, в зависимости от их анатомического микроокружения [91].

Простая лимфангиома локализуется на ограниченных участках кожи и подкожной клетчатки, сформирована из лимфатических капилляров [20]. Кистозные или кавернозные лимфангиомы демонстрируют большие сосудистые пространства неправильной формы, выстланные одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток в фибробластической или коллагеновой строме, которые могут содержать лимфоциты [16, 20, 32, 70, 94, 191, 192]. Кавернозная и кистозная лимфангиомы встречаются наиболее часто, причем оба этих типа могут располагаться в одном поражении [32, 69, 184]. В литературе встречаются противоречивые данные относительно злокачественной трансформации лимфангиом. Многими исследователями отрицается этот факт [139], но есть сообщения о редких случаях злокачественной трансформации [75, 202].

1.5 Клиническая картина лимфангиом

Клиническая картина лимфангиом разнообразна, изменчива и непредсказуема, может варьировать от бессимптомных поражений до выраженных клинических проявлений [12, 36, 180, 187].

По данным отечественных и зарубежных исследователей лимфангиомы проявляются при рождении в более 50% случаев, 65-75% при рождении [167], в 80% при рождении [2] или в первые месяцы жизни; ко 2-му году жизни проявляются уже в 90% случаев [2, 20, 23, 36, 145, 167, 202]. Лимфангиомы редко встречаются у взрослых [23, 179]. Осложнения этих поражений могут включать кровотечение, кровоизлияние, инфекцию, воспаление [2, 4, 5, 20] при поверхностных поражениях и вторжение в другие анатомические структуры, такие как дыхательные пути или внутренние органы брюшной полости при глубоких поражениях [5, 22, 59, 167, 180, 187]. С одинаковой частотой встречаются как у лиц мужского, так и женского пола [139, 191].

Лимфангиома может иметь любую локализацию, но наиболее частой являются области скопления лимфоидной ткани и топографически значимые пути коллекторов лимфатической системы [20]. До 95% случаев

локализацией лимфангиом являются мягкие ткани шеи и верхних отделов грудной клетки [7, 179]. В 70% в области головы и шеи, до 25% ЛМ локализуются в грудной клетке и конечностях, до 5% интрапаренхиматозно [187]; 75–80 % случаев она располагается в области шеи [16, 23, 32], в 20 % — в подмышечной области, в 2 % — в брюшной полости и ретроперитонеально [5, 16, 23, 32, 180], в 2 % — в конечностях и костях и только в 1 % — в средостении [16, 23, 32, 37, 69, 137, 184, 173].

Очень редкими локализациями лимфангиом являются стенки кишечника, брыжейка тонкого кишечника [3, 5, 16, 22, 119], поджелудочная железа [23, 50, 140], локализация в области орбиты [98]; локализация в стенке пищевода [94], забрюшинная локализация лимфангиомы [108, 180]. Отмечено, что в зонах, где происходит закладка лимфатических узлов (область шеи, поднижнечелюстная область, околоушно-жевательная область) определяется макрокистозная форма ЛМ. Причина различной локализации микрокистозных и макрокистозных форм ЛМ до конца не ясна. Предположительно одним из ведущих факторов в процессе эмбриогенеза может быть различная структура окружающей соединительной ткани, которая компактна в одних зонах и более рыхлая в боковой части шеи, что приводит к возникновению макрокистозных кист [209].

Дифференциальную диагностику лимфангиомы шейной локализации проводят с кистами шеи, абсцессами, липомами [192].

1.6 Современные аспекты диагностики лимфангиом

Диагностическая визуализация играет всё более важную роль в постановке правильного диагноза [154, 171], а возможность прогнозирования роста ЛМ при пренатальном ультразвуковом мониторинге даёт необходимую информацию как для будущих родителей ребёнка, так и для междисциплинарных врачебных бригад, участвующих в родовспоможении [3, 37, 154, 176]. Неправильный диагноз лимфатических поражений может увести клиницистов в неверном направлении при лечении таких пациентов, что может повлечь неблагоприятные результаты [167].

Различают дородовую антенатальную и постнатальную диагностику лимфангиом. Антенатальная диагностика лимфангиом возможна чаще со II триместра беременности [3, 16, 32, 37, 54, 69, 154, 171, 176, 175, 186] и включает не только ультразвуковую диагностику, но также и проведение магнитно-резонансной томографии с трёхмерной визуализацией поражения [23, 69, 175, 190, 214]. Дородовая диагностика имеет большое значение для пренатального консультирования родителей, перинатального и послеродового ведения пациентов, включая кариотипирование плода и дальнейший мониторинг новорождённого [16, 32, 37, 156, 190]. Проведение перинатального консилиума с участием профильных специалистов необходимо для коллегиального решения вопроса о пролонгировании или прерывании беременности в каждом конкретном случае [15, 16, 32, 33].

Частота хромосомных аномалий по данным Saccone G. с соавторами составляет 33,3%. По литературным данным лимфангиомы могут сочетаться с такими хромосомными аномалиями как: синдром Шерешевского-Тернера, трисомия 13, трисомия 21, триплоидия [32, 33, 36, 84, 139, 186], синдром Клиппеля-Треноне [36, 80, 139, 158, 187], синдром Нунана [33, 36, 139, 156], CLOVES синдром [139], синдром Паркс-Вебера. Синдром Горхема (т.н. «исчезающая кость»), с вовлечением костной ткани в патологический процесс [18, 187]. Гестационный возраст выявления ЛМ составляет от 15-до 38 недель [32, 33, 186]. Иногда лимфангиомы диагностируют через несколько месяцев или даже лет после рождения ребенка, в связи с тем, что изначально лимфангиомы находятся в «спящем» состоянии, а со временем, в результате травмы или воспаления, они увеличиваются и проявляются клинически.

Постнатальный алгоритм диагностики лимфангиом в повседневной практике состоит из нескольких уровней.

На первом — проводится осмотр пациента, уточнение жалоб, сбор анамнеза заболевания, физикальное обследование, описание общего и местного статуса. На втором «неинвазивном» - проведение дуплексного

ультразвукового исследования, спиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии [179].

Выявление порока развития на антенатальном этапе при скрининговом УЗИ увеличивает шансы на выживание детей с крупными лимфангиомами, сдавливающими жизненно важные органы, что даёт возможность уже на этом этапе оказать необходимую помощь. Лимфангиомы больших размеров в целях предотвращения осложнений: травматизации, дистоции, могут стать показанием к оперативному родоразрешению [32,33].

Пренатальная терапия может включать EXIT - процедуру (*ex utero intrapartum treatment*), а также внутриутробную декомпрессию кист [4, 151,186, 190] и внутриматочные инъекции склерозирующих агентов в очаг поражения [160].

EXIT – представляет собой проводимую под наркозом сложную мультидисциплинарную процедуру, сопряжённую с определёнными рисками как для новорождённого, так и для матери, включающую ларингоскопию, при необходимости бронхоскопию и трахеостомию. Пуповина пересекается после окончания EXIT-процедуры. Есть литературные данные о проведённых антенатальных вмешательствах [186], в частности, Kaufman с коллегами выполнена внутриутробная декомпрессия большой подмышечной лимфангиомы, что предотвратило дистоцию плеча и позволило избежать необходимости кесарева сечения [142].

После дообследования и стабилизации состояния новорождённого выполняется основное хирургическое вмешательство, склеротерапия или комбинированное лечение [4, 32, 80, 120, 135].

На сегодняшний день из методов диагностики наиболее информативными считаются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография [1, 4, 5, 17, 18, 23, 36, 56, 66, 67, 167, 179, 190].

Поскольку эти поражения обычно встречаются в периоде новорождённости и у детей раннего возраста, приоритетным диагностическим методом в определении стадии и лечении лимфатических мальформаций остаётся УЗИ [17, 136, 167]. МРТ, РКТ с контрастным усилением очень важны для

определения типа и анатомических локализаций поражений [2, 4, 17, 23, 24, 66, 154, 191, 214], но детям в таких исследованиях часто требуется седация или общая анестезия [167]. Метод КТ-диагностики лимфангиомы особенно ценен при оценке костных поражений, позволяет сократить время обследования и седации ребёнка [187].

При эхографическом исследовании лимфангиома представлена множественными кистозными образованиями мягких тканей с тонкими гиперэхогенными перегородками. Важными дифференциально-диагностическими признаками лимфангиомы являются выраженный наружный контур и отсутствие внутри опухолевого кровотока при оценке образования в режиме цветового доплеровского картирования [23]. В редких случаях лимфангиомы могут иметь в своей структуре солидный компонент [16, 54, 167]. Сосудистые мальформации с низким потоком, включая венозные и лимфатические, отличаются от поражений с высоким кровотоком на основании доплеровского анализа.

Лимфатические мальформации характеризуются макрокистозными или микрокистозными пространствами, разделенными перегородками. При цветном и импульсном ультразвуковом доплеровском исследовании эти кисты не будут содержать кровотока, однако перегородки могут содержать небольшие артерии и вены. Цветная доплеровская ультрасонография позволяет дифференцировать лимфатические мальформации от других состояний, исходя из клинических особенностей, а также эхогенности, локализации и распределения кровотока [23, 154]. В случае кровоизлияния в ЛМ и присоединения бактериальной инфекции эхо-сигнал лимфатического содержимого может превратиться из гипозоногенного в гиперэхогенный [187]. УЗИ ограничено в своих возможностях для оценки глубоких поражений и поражений костей [167]. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением высоко информативны в обследование пациентов со сложной анатомической локализацией лимфангиом [154]. При магнитно-резонансной томографии кистозные лимфангиомы обычно

рассматриваются как отдельные массы с низкой интенсивностью T1-сигнала и высокой интенсивностью T2-сигнала [23, 24, 25]. Интенсивность сигнала содержимого кисты может быть переменной из-за кровоизлияния или белковой жидкости [145, 187]. Dce MRI отличается от обычной MPT тем, что дает изображения, аналогичные традиционной ангиографии, и имеет более высокое разрешение и повышенную точность для дифференциации поражений с высоким и низким потоком. Возможность выполнения магнитно-резонансной ангиографии без введения контрастных средств, является преимуществом перед КТ [23].

Окончательная диагностика проводится на основании патогистологического исследования, положительных иммуногистохимических реакций на маркёры ЛМ Podoplanin D2-40 и CD+ [37, 146, 191]. Маркёр D2-40 является специфическим маркёром для лимфатического эндотелия [37, 70, 94, 198, 110, 187]. Маркёры CD31 и CD34 экспрессируются как на лимфатических, так и кровеносных сосудах [94].

Проведение полного своевременного диагностического цикла, анализ лучевых методов с учётом анамнестических данных и клиники, корректная трактовка типа мальформации по современной номенклатуре, необходимы для выбора правильной лечебной тактики [23, 35, 56, 187, 192].

1.7 Исторические аспекты и современные представления о различных способах лечения

Лечение лимфангиом изменилось за последние два десятилетия с улучшением инструментальной диагностики и интервенционной радиологии [92, 154, 214]. Текущие варианты лечения включают безоперационное ведение [154, 200], хирургическое вмешательство [1, 17, 20, 58, 145, 151, 154], склеротерапию [1, 17, 20, 125, 154, 205, 207], радиочастотную абляцию, лазерную терапию [17], СВЧ-гипертермию [56]. Появляются новые методы лечения ЛМ: консервативные (пероральными медикаментозными препаратами: силденафил, пропранолол, сиролimus

[214]; хирургические: перенос васкуляризированных лимфатических узлов [74]; интервенционная терапия [154, 214], минимально инвазивные операции по формированию лимфатико-венулярных анастомозов со стенками кисты ЛМ или афферентным лимфатическим сосудом [117, 141].

Исторически специалистами применялись различные методы лечения лимфангиом: облучение, вскрытие и дренирование полостей, внутри просветная инъекция склерозирующих агентов, частичная резекция или полное удаление образования.

В кругу специалистов не существует единого мнения о сроках, показаниях и преимуществах консервативного или хирургического метода лечения лимфангиом [51, 124, 201]. Большинство врачей склоняются к индивидуальному подходу в тактике лечения [124].

В мировой лечебной практике в настоящее время сосуществуют две основные стратегии в отношении лимфатических мальформаций – склеротерапия и хирургия [4, 8, 36, 145, 148], их сочетание [152]. При этом хирургические вмешательства нередко сводятся к миниинвазивным и комбинированным методам [40, 52, 117, 141] или применяются при неэффективности лечения склерозирующим агентом [80].

В некоторых врачебных сообществах склерозирующая терапия занимает лидирующие позиции в тактике лечения ЛМ, и рассматривается как терапия первой линии [80, 188].

По данным мировой литературы радикально вылечить лимфангиому с помощью только оперативного удаления удастся в 75% случаев [77, 214].

Рецидив лимфангиоматозного процесса составляет от 12 % - при радикальном удалении, до 53% - при частичной резекции [50, 51, 52, 156].

Мнения хирургов касательно сроков, объёма операции, доступа и радикальности выполнения разнятся. Эти параметры находятся в прямой зависимости от локализации и характера образования, возраста ребёнка, интенсивности роста лимфангиомы [154]. «Золотым стандартом» считается полное удаление лимфангиомы, что обеспечивает низкую частоту рецидивов

[7, 15, 132, 137, 156]. Сохраняются разногласия в вопросах этапности иссечения лимфангиом разных локализаций и косметические результаты в частности применения малоинвазивных методов [64]. Одни хирурги считают возможным и целесообразным одномоментное удаление лимфангиомы [20, 27, 58, 60, 61], другие предпочитают поэтапное выполнение операции [63]. Лимфангиомы внутренней локализации должны удаляться в один этап. В частности, при средостенной локализации лимфангиомы одномоментное открытое, видео-торакоскопическое или видео-ассистированное оперативное вмешательство является неоспоримым [50]. По мнению других авторов разделение операций на этапы способствует наиболее тщательному хирургическому иссечению лимфангиоматозной ткани вблизи жизненно-важных органов и сосудисто-нервных образований, уменьшая тем самым риск интра- и после-операционных осложнений [63, 64].

В частности, при удалении сложных обширных лимфангиом, затрагивающих несколько анатомических областей (шейно-подмышечно-грудной локализации, шейно-медиастинальной локализации), операция может осуществляться в несколько этапов, с интервалом в 4-7 дней.

Ранее применявшиеся тактики ведения пациентов с лимфангиомами, в историческом аспекте, а также используемые в терапии сегодня можно подразделить на несколько групп.

1.7.1. Выжидательная тактика

Метод выжидательной тактики – основан на возможности спонтанной регрессии лимфангиом. Реализуется посредством осознанного воздержания от хирургического лечения. Broomhead (1964) сообщил о полной спонтанной регрессии примерно в 15%; Lerat J. и соавторы сообщили о регрессии ЛМ в 13 % случаях [152], по другим данным до 41% случаев [138]. Другие специалисты не разделяли эту концепцию, полагая полную инволюцию такого образования невозможной, даже несмотря на то, что некоторые кисты способны сокращаться в объёме. После длительного временного промежутка кисты восстанавливали свои размеры [26]. В настоящее время метод

выжидательной тактики специалистами не приветствуется в большинстве случаев, но он может применяться при малых размерах поражения [135, 186].

1.7.2. Метод аспирации

Метод аспирации – включает в себя опорожнение полостей лимфангиомы посредством их пункции и дренирования. Аспирация приводит к слипанию стенок кисты с рубцеванием последних, сокращая локальное лимфообразование, а дренирование не позволяет расправиться кисте вновь. В течение нескольких дней лимфообразование сокращается вплоть до полной остановки. Для усиления эффекта метод аспирации дополняют одновременным местным введением склерозирующих препаратов. Метод аспирации наиболее эффективен в отношении макрокистозных форм лимфангиом [29].

Нередко используют повторные аспирации, что сопровождается риском инфицирования или кровотечения. Повторное накопление лимфы после операции приводит к неудаче аспирационного способа лечения. Рецидивные кисты, как правило, менее объёмны, нежели первичные. Результаты улучшает длительная постоянная аспирация лимфы [52,53].

В настоящее время метод пункции и аспирации применяется как вынужденная мера для декомпрессии кисты в urgentных случаях, при сдавлении дыхательных путей [20, 51], а также в комбинации с другими способами, в частности, как один из этапов операции при проведении полного хирургического иссечения, например, после полной мобилизации образования, для уменьшения его размеров и извлечения из полости тела.

1.7.3. Склеротерапия

Метод склеротерапии – основан на инъекции склерозирующих агентов в полость лимфангиомы и исторически связан с препаратами, использовавшимися для веносклеротерапии в лечении варикозной болезни. Специфическое воздействие препаратов заключается в десквамации эндотелия, обнажении коллагеновых волокон субэндотелиального слоя с последующим развитием фиброза. Воздействие склерозирующего агента на

окружающие сосуды и мягкие ткани изменяет их, осложняя впоследствии хирургическое иссечение. Исторически использовались различные склерозирующие вещества, изначально применяемые как веносклерозирующие агенты: осмотического действия: 66%-й раствор глюкозы, 40%-й салицилат натрия; детергенты - соли жирных кислот и жирных спиртов (тетрадецилсульфат натрия (ТДС/STS, морруат натрия, полидоканол, этаноламина олеат); коррозивные средства (растворы йода, хромат глицерина, спирт) [6]. Пионерским было применение для склерозирования полостей лимфангиом раствора морруат натрия. Успешный опыт использования раствора морруата натрия описан Harrower G. (1933), однако, достаточного лечебного эффекта авторам всё же получить не удалось [4]. В настоящее время для склерозирующей терапии лимфангиом применяют различные агенты, способные вызывать химическое разрушение эндотелия со склерозом (фиброзом). Результативность соотносится с выраженностью повреждения эндотелия и других слоёв стенки лимфангиомных кист. Предпочтение в использовании агента для склеротерапии зависит от локализации поражения, морфологического подтипа лимфангиом и развития возможного осложнения [80, 126, 214].

Для склеротерапии применяются различные химические вещества и препараты. Растворы йода, спирта 96%, 70%, обладая коррозивными свойствами, действуют на эндотелий путем денатурации белков и разрушения межклеточного матрикса [56]; обширная деструкция не ограничивается эндотелиальным слоем, а распространяется и на мышечный слой. Этанол предпочтительнее в сложных случаях, при внутрибрюшной локализации, осложнений при лечении ЛМ не описано, что соответствует известным данным [80, 129, 147]. При внутривенном применении абсолютный этанол может вызвать серьёзные местные и системные побочные эффекты: некрозы, язвы, гиперпигментации, повреждение нервов, гипогликемию, тромбоз глубоких вен, тромбоз лёгких, спазм сосудов лёгких, сердечную недостаточность. Пороговое значение – 0,2 мл /кг. Гель этанола

имеет благоприятный профиль безопасности при лечении венозных мальформаций по сравнению с чистым этанолом [165]. Препарат Ethibloc – патентованный раствор этанола, аминокислот и контрастного вещества, доступен в Европе, с успешностью применения 20-65% [125, 189].

Полидоканол (лауромакрогол 400, или этоксисклерол) нашёл широкое применение на территории Европейских стран, США, Австралии и в практике лечения варикозной болезни [6, 80, 165].

Фибровейн – синтетическая соль тетрадецилсульфата натрия (ТДС/STS), поверхностно-активное вещество, механизм действия которого основан на связывании с липидами клеточной стенки своими гидрофильными полюсами; притягивают воду внутрь эндотелиоцитов, вызывая их быструю и выраженную гидратацию (мацерацию). STS - активный компонент склерозирующего препарата Сотрадекол, обладает эффективными склерозирующими свойствами [165, 214]. Преимуществом является применение данного препарата в пенной форме [39].

Доксициклин – антибиотик широкого спектра действия, обладающий бактериостатическим эффектом [56, 85, 113, 203, 199]. Отличный результат склеротерапии доксициклином отмечается в 80-100% случаев [199, 193, 214]. По данным систематического метанализа De Maria, L., эффективность доксициклина в полном излечении ЛМ составила 62,4% [103].

Блеомицин – антибиотик противоопухолевого действия, из группы цитостатиков [170], признаётся в настоящее время одним из наиболее часто используемых склерозирующих агентов во всем мире [80, 126, 214]. Рекомендуемая дозировка составляет не более 1 ед/кг массы тела на сеанс склеротерапии [165, 214].

В нескольких исследованиях оценивались результаты лечения лимфангиом комбинацией различных склерозантов [80, 85, 90, 109, 113, 152, 163, 203, 199, 214]. По данным Farnoosh S. с соавторами отмечено, что морфологический тип лимфангиомы влияет на исход; склеротерапия ТДС(STS) и

доксциклином в 95,2% случаев высоко эффективна при макрокистозных формах ЛМ, по-сравнению с микрокистозными и смешанными [113], в 76-91% случаях по другим данным [85, 214]; в 55-67% случаях при монотерапии ТДС [199, 214] с общим количеством незначительных осложнений [113]. Markovic J.N. и соавторы при введении пенной формы ТДС и полидоканола (смешанных по технике Тессари) приводят данные по полному исчезновению симптомов в 86,9% случаев у 61 пациента. Среди осложнений наблюдались: язвенный процесс на коже (9,8%), один инфекционный процесс, неблагоприятных гемодинамических последствий или венозной тромбоэмболии не было [158]. Полный или частичный регресс ЛМ в 93,33% пациентов при использовании пенной формы полидоканола [164]. Клиническое улучшение при введении ОК-432 и доксциклина отмечены в 83% и 82% соответственно, хотя пациентам, получавшим ОК-432, требовалось больше курсов лечения, чем пациентам, получавшим доксциклин [163]. При сравнении показателей клинического успеха для ОК-432 и доксциклина в лечении макрокистозных ЛМ, полученные результаты были почти одинаковыми (83% и 82% соответственно), отмечалось, что пациентам, получавшим ОК-432, требовалось больше курсов лечения, чем пациентам, получавшим доксциклин [163]. По клиническому исследованию Lerat J. и соавторов в 23 случаях ЛМ в области головы и шеи, пролеченных комбинированием хирургической резекции и склеротерапии блеомицином, этанолом и этоксисклеролом, хороший клинический ответ отмечают в 69,56% [152].

Улучшение в 76% случаях (у 17 пациентов) при склеротерапии доксциклином, этанолом, тетардецилсульфатом натрия, отмечают Cahill A.M. и соавторы. Среди осложнений у новорождённых отмечались: развитие гемолитической анемии в 2 случаях, гипогликемический и метаболический ацидоз (метаболические нарушения) у 3 новорожденных, преходящая

гипотензия во время инстилляции абсолютного алкоголя у 1 новорождённого, ограниченное раздражение кожи в месте введения [85].

В своём исследовании Bouwman F.C.M. и соавторы отмечают аналогично хорошие результаты склеротерапии при микрокистозных и макрокистозных поражениях при необъяснимо хуже прореагировавших на склеротерапию смешанных поражениях. По частоте осложнений не было обнаружено значительных различий между склерозирующими агентами или разными морфологическими формами [80]. Частота осложнений при склеротерапии лауромакроголом в литературе колеблется от 0 до 24%, включая инфекции, гематомы [80, 118, 158]. Частота осложнений после инъекции доксициклина по литературным данным колеблется от 0 до 14%, включая инфекцию и кровотечение [80, 133, 194]. Частота осложнений склеротерапии блеомицином по литературным данным колеблется от 0 до 20% [72,89, 211, 150]. Авторами исследований отмечались незначительные преходящие побочные эффекты, такие как лихорадка, рвота, целлюлит и изменение цвета кожных покровов, связанные со склеротерапией блеомицином [90]. Однако в литературе существуют сведения о тяжёлых и фатальных последствиях блеомицина с развитием острого респираторного дистресс-синдром у 8-месячного ребёнка после внутриочагового введения блеомицина [90]. Долгосрочные преходящие побочные эффекты после лечения блеомицином – рубцевание, гиперпигментация, лимфедема [80, 90, 214].

Tu J.H. и соавторы в 41 серии случаев склеротерапии ЛМ области головы и шеи обнаружили, что склеротерапия доксициклином, ОК-432 и этаноламином олеатом, по-видимому, имеет аналогичный профиль безопасности и эффективности при лечении макрокистозных и смешанных ЛМ головы и шеи в педиатрии [203].

В работе Ogita S. с соавторами описан опыт применения Пицибанила (Picibanil, ОК-432), который представляет бактериальный продукт *Streptococcus pyogenes* штамма Su. Препарат угнетает синтез РНК и пролиферативную активность опухолевых клеток, действуя опосредованно,

запускает в организме каскады цитокинов. Авторы сообщают об эффективности метода в 60-100% случаях [29, 168,169]. Пицибанил, препарат японского производства, в 1975 году утверждённый Министерством Здравоохранения Японии, до настоящего времени применяется для лечения лимфангиом в Японии, США, в том числе, и в качестве терапии первой линии [148]. В России пицибанил применяется с 2012 года в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва. Пункционное введение пицибанила (ОК-432) в полость ЛМ после предварительной пункции и аспирации содержимого приводит в 90% случаев к полной регрессии лимфангиомы, в 80% случаев к хорошему результату по радиологическому контролю уменьшения кист в объёме. Пицибанил применялся в дозе 1-2 КЕ (0,01-0,02 мг). Авторами отмечается высокая эффективность и безопасность пункционного способа лечения, особенно при макрокистозных формах ЛМ [68, 148, 163, 203] и отсутствии предыдущих лечебных манипуляций, которые могут уменьшать его эффект [29, 68, 70, 83, 86, 96]. Sinliaip I. и соавторами было проведено проспективное клиническое исследование для оценки эффективности склеротерапии лимфангиом инъекцией в очаг блеомицина и ОК-432. В 53,4% случаях достигнуто полное исчезновение лимфангиомы, у 26,7% - достигнут хороший результат в виде регрессии лимфангиомы более чем на 50 % от исходного размера, в 6,6% случаях – небольшая регрессия лимфангиомы/ либо полное отсутствие изменений [188].

Безопасность применения чрезкожной склеротерапии пицибанилом и блеомицином в сочетании с фибриновым клеем описывают Chen W.L. с соавторами при лечении макрокистозных ЛМ [90]. Фибриновый клей используется в качестве системы-носителя для замедленного высвобождения противоопухолевых препаратов и анальгетиков посредством постепенного всасывания клея за счет фибринолитической активности. По мнению некоторых авторов, данный метод позволяет вводить более высокие

дозы препаратов ОК-432 и блеомицина, оставаться активными в очагах поражения в течение более длительного времени, что приводит к лечебному эффекту за одну процедуру. Авторы дополнительно предположили, что комбинация ОК-432 и блеомицина будет иметь кооперативный эффект на эндотелиальную выстилку макрокистозных лимфатических мальформаций, препятствуя их способности наносить ущерб более глубоким слоям мышечной и соединительной ткани [90]. Основным риском блеомицина является лёгочная токсичность. По данным Bouwman F.C.M. и соавторов лучший клинический ответ на чрескожную склеротерапию блеомицином и комбинации агентов отмечен в 67% случаев. Смешанные макрокистозные и микрокистозные поражения труднее поддаются эффективному лечению по сравнению с поражениями, вызванными одним из этих компонентов [80]. Предпочтение в использовании агента для склеротерапии зависит от локализации поражения, морфологического подтипа и развития возможного осложнения [80, 127]. Блеомицин предпочтительнее в зонах, где допускался только минимальный отек (веко, или в непосредственной близости от нерва). При локализации лимфангиомы внутри брюшной полости предпочтительнее этанол или лауромакрогол. Микрокистозные поражения предпочтительно лечили блеомицином или доксициклином [80, 127]. ЛВМ часто склерозировали этанолом или лауромакроголом в дополнение к блеомицину из-за венозного компонента. Разница в частоте осложнений может быть решающим фактором при выборе между агентами [126]. Bouwman F.C.M. и соавторы в своём исследовании отмечают, что гематома была наиболее частым осложнением при проведении чрескожной склеротерапии, в одном случае некроз кожи и фебрильные судороги (при склеротерапии блеомицином), в другом случае - образование пузырей и стридор (при склеротерапии лауромакроголом). Кратковременные серьёзные осложнения отмечены в нескольких случаях: абсцедирование кисты, потребовавшее дренирования полости и антибиотикотерапию, местный отёк с функциональными нарушениями; среди осложнений также отмечено

снижение зрения и нарушение походки в одном случае [80, 90]. Положительные результаты склеротерапии не всегда сохраняются в течение длительного времени, пациенты страдают остаточным заболеванием [80,127]. По результатам проведённого крупного исследования в Южном Китае - общий показатель успешности лечения ЛМ (склеротерапией и хирургической резекции) в большой когорте из 320 пациентов составил 99,38%. Среди осложнений 26,25% отмечались: кровотечение, развитие инфекционного процесса, кальциноз. Авторы отдают предпочтение интервенционной склеротерапии в выборе лечения рецидивирующих и хирургически неоперабельных лимфангиом [154]

1.7.4. Метод лучевой терапии

Метод лучевой терапии – способ радиационного воздействия на лимфангиомы применялся рядом автором, однако не обеспечил высокой результативности. Регрессия охватывала лишь часть полостей лимфангиомы. Повреждающий эффект в ряде случаев приводил к озлокачествлению в окружающих тканях. В настоящее время не применяется [202].

1.7.5. Хирургический метод

Максимально полное иссечение лимфангиомы – «золотой стандарт» хирургического лечения [4, 7, 34]. В настоящее время среди всех методов лечения детей с лимфангиомами хирургический метод многими авторами признаётся бесспорно ведущим [23, 34, 57, 61, 63, 73, 78, 120, 135, 186], особенно при обширных смешанного типа мальформациях и неудовлетворительных результатах многоэтапной склеротерапии [24].

Сторонники хирургической тактики рекомендуют выполнение операции на ранних сроках, когда провести иссечение технически проще, а инвазия в окружающие ткани, процессы фиброзирования и рубцевания не препятствуют хирургу. Рекомендуется одноэтапное удаление обширных кистозных лимфангиом, поражающих несколько анатомических областей [61]. Хирургическое лечение представлено несколькими вариантами в

зависимости от локализации, размеров образования, возраста ребёнка: лапароскопические и видеоассистированные операции [50,60], торакоскопические операции, робот-ассистированные [27, 28]. В тех случаях, когда технически невозможно провести радикальное иссечение, используются различные дополнительные методики, способствующие максимальной деэпителизации остаточной ткани, такие как прошивание лимфангиомы с целью её ишемизации [13], обработка электрокоагуляцией в высокочастотном режиме [20], радиочастотная абляция Cool-tip [60].

В пределах хирургической методики лечения внедряются новые технологии, к которым относят микробиполярную диссекцию, «хирургию малых пространств», эндоскопические вмешательства, в том числе в комбинациях с введением склерозирующих агентов. В хирургическом аспекте тщательное выделение лимфангиомы крайне важно для сохранения важных окружающих структур – нервов, сосудов и окружающих органов и тканей [30, 66]. Особенно эффективным при удалении образований вблизи к сосудисто-нервным элементам является применение микробиполярной техники диссекции [4, 178], ультразвуковой деструкции с нейронавигацией [7, 56] во избежании ятрогенной нейропатии лицевого нерва [62]. С 2000-х годов для лечения лимфангиом применяют эндоскопические вмешательства, главным образом при висцеральной локализации. В литературе приводится успешный опыт лапароскопического удаления мезентериальных кист у взрослых и детей [60, 102, 104, 162]; наиболее ранними считаются работы D.Dequanter (2002) и R.Rosado (1996) [104, 183], при сложных локализациях лимфангиом авторами проводится разработка новых приёмов оперативных вмешательств [7, 162]. Применяется ультразвуковая диссекция тканей для мобилизации и иссечения опухоли. Для обработки остаточных участков образования используется генератор высокотемпературной плазмы, обеспечивающий радикальное устранение остаточных фрагментов эпителия лимфангиом [7], радиочастотная абляция Cool-tip[60].В челюстно-лицевой хирургии проводится совмещение хирургического метода и ультразвуковой

деструкции и аспирации аппаратом CUSA (США), остаточные полости склерозируются 70% раствором этанола с добавлением 5% раствора йода [56].

Были описаны усовершенствования хирургических техник с нейрофизиологическим мониторингом лица [92, 95]. Предоперационное картирование лицевого нерва в сочетании с непрерывной интраоперационной ЭМГ и картированием является успешным методом определения хода лицевого нерва для предотвращения его травмирования во время резекции шейно-лицевых лимфатических мальформаций с вовлечением лицевого нерва [92].

Имеются сообщения японских пластических хирургов о лечении микрокистозных и смешанных ЛМ путём создания лимфатико-венулярных анастомозов на основании изучения лимфотока. Суть методики заключается в предварительном изучении лимфопритока и оттока ЛМ и формировании соустья между стенкой ЛМ и венулой, либо между афферентным лимфатическим сосудом и венозной системой; у 10 из 19 пациентов отмечалось выраженное уменьшение ЛМ в объёме [117, 141].

В последние годы в специализированной литературе встречаются сообщения о применении роботизированного комплекса Da-Vinci, используемого для удаления новообразований сложной анатомической локализации [23]. В частности А.Г. Кригер с коллегами (2014, 2018) приводят результаты такого удаления неорганных забрюшинных образований, в том числе и лимфангиом с забрюшинной локализацией. По их мнению, робот-ассистированное удаление является операцией выбора при различных образованиях забрюшинного пространства размером не более 10-12 см и наиболее эффективно при работе в малых анатомических пространствах, вблизи магистральных сосудов и органов забрюшинного пространства [27,28]. Приведённая информация даёт возможность выделить в отдельную группу комбинированный способ лечения.

Проведённый рядом исследователей анализ результатов и осложнений хирургического лечения ЛМ показал нежелательные явления в группе детей в 11,7%, включая серому, гематому (9,5%), поражения лицевого нерва, симпатической цепи, диафрагмального нерва в 6,3% случаев, инфекцию - 1,6% [58, 78, 92], лимфорею [58]. В 5-7% случаев наблюдений отмечается воспаление, нагноение [52, 58], перфорация, сдавление соседних органов и тканей [35, 65], кровоизлияние в полость лимфангиомы - 6% [52]. На основании этого можно заключить, что локализация ЛМ, морфологический тип и клиническая стадия de Serre, обеспечивают основу для рационального выбора хирургической тактики. Однако многими исследователями выбор хирургии в лечении некоторых ЛМ признаётся спорным [206]. Хирургическое удаление в качестве основного метода лечения в отдельных случаях является безопасным и надёжным методом и дает хорошие эстетические и функциональные результаты в опытных руках [73]. Успех хирургического лечения предопределён радикальностью удаления ЛМ до полного уничтожения патологического эндотелия [7].

1.7.6 Фармакотерапия

В последние годы в литературе появляются сообщения о медикаментозном лечении лимфатических мальформаций препаратами из разных клинико-фармакологических групп: иммунодепрессантами (Рапамицин/Сиролимус), препаратами для лечения эректильной дисфункции (Силденафил) [18, 116, 190, 177, 201]. Рапамицин (Сиролимус) – природный антибиотик, продукт метаболизма *Streptomyces hygroscopicus* (бактерии с острова Пасхи (Rapa Nui)); обладает иммуносупрессивным эффектом, ингибируя фермент-киназу, мишень для рапамицина в организме млекопитающих (mTOR), и имеющую принципиально значение для регуляции клеточного цикла [18, 84]. Белок mTOR регулируется фосфотидилинозитол-3-киназой (PI3K). Ингибирование mTOR, блокирование специфичных путей передачи сигнала в конечном итоге снижает активацию и пролиферацию лимфоцитов и приводит к

иммуносупрессии. Согласно систематическому обзору литературы по лечению ЛМ сиролимусом, опубликованному Freixo С. и соавторами, клиническое улучшение отмечалось у 94,9% пациентов [116], по данным Донюш Е.К. и соавторов, в 89,1% случаев отмечался положительный ответ на терапию СА сиролимусом. Tian R. и коллеги пишут об эффективности лечения ЛМ сиролимусом в 89, 3%. Все авторы сообщают об отсутствии серьёзных побочных реакций, потребовавших отмены препарата (мукозита, нейтропении, тромбоцитопении, повышения печёночных трансаминаз, гипергликемии, диареи); отмечают стоматиты, дислипидемию, повышение холестерина, исчезающие после симптоматического лечения [18, 201]. Уменьшение объёма лимфатической мальформации вызывает пероральный приём силденафила в 31,7% случаев. Механизм действия до конца не изучен. Избирательное ингибирование фосфодиэстеразы-5 снижает сократимость гладкомышечных волокон сосудов, вызывая их расширение. Возможное объяснение терапевтического эффекта заключается в расслаблении лимфатической сосудистой сети, раскрытии лимфатических пространств, ведущее к уменьшению объёма ЛМ [99]. Силденафил используется в качестве адъювантной терапии в лечение неоперабельных, сложно локализованных лимфатических мальформаций [195, 201]. В настоящее время продолжаются клинические испытания по эффективности сиролимуса и силденафила в лечении локализованных и диффузных ЛМ - ClinicalTrials.gov [139]. С 3 августа 2020 года двойному ингибитору комплексов mTOR 1 и 2 CERC-006 управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США присвоен статус орфанных лекарств для лечения ЛМ. CERC-006 - это доступный перорально блокатор комплекса m TOR 1 и 2, который разрабатывается для лимфатических мальформаций, не поддающихся хирургическому или склеротерапевтическому лечению. Согласно сайту clinicaltrials.gov в настоящее время по всему миру продолжаются научные разработки таргетных медицинских препаратов для лечения лимфатических

мальформаций, зарегистрировано около 20 исследований (США, Китай, Франция). Наибольшее количество исследований проводится в США, где продолжают разработки применения силденофила, сиролимуса, пицибанила, и других препаратов, влияющих на ЛМ.

1.7.7. Лазерная терапия

Лазерное воздействие чаще применяется для лечения небольших, микрокистозных и поверхностных поражений слизистой оболочки, особенно гортани и слизистой оболочки полости рта. Применяется лазерное излучение различной длины волны, испарение CO₂-лазером [123], оптоволоконный лазер с излучением 1,5 и 1,9 мкм [1, 17], полупроводниковый лазер [25, 67]. Точечное разрушение ткани ЛМ сводит к минимуму повреждение соседних структур, ускоряя заживление тканей с относительно небольшим количеством послеоперационных осложнений [97, 109]. Импульсный лазер применяется для лечения геморрагических лимфатических мальформаций кожи и слизистых оболочек. Механизм действия реализуется путем разрушения общих питающих сосудов за счёт поглощения эритроцитами световой энергии, образования фиксированных тромбов и передачи тепловой энергии стенкам сосудов с последующей резорбцией. Другой предполагаемый механизм - образование нефиксированных, подвижных эмболов, способных перемещаться по кровообращению и оседать в лимфатических сосудах с последующей окклюзией и регрессией [204].

1.7.8. Радиочастотная абляция

Применяется при лимфангиомах языка, наружного слухового прохода, разных челюстно-лицевых локализациях [122]. Эффективна при микрокистозных поражениях языка, вызывает разрушение лимфатических кист в достаточной степени, что облегчает клинические симптомы, избегая при этом чрезмерного кровотечения и воспаления прилегающих здоровых тканей [122]. Радиочастотная энергия вызывает контролируемое повышение температуры в ткани, что вызывает денатурацию местных белков, и

используется для достижения точных областей поражения тканей, сохраняя при этом важные анатомические нервно-сосудистые компоненты и поверхность слизистой оболочки [81, 97].

1.7.9. Комбинированный способ лечения

Комбинированный способ лечения – включает в себя различные комбинации хирургических воздействий со склеротерапией и /или физиотерапией [1]. Показанием для применения комбинированного воздействия чаще служат объёмные лимфангиомы с вовлечением нескольких анатомических областей с расположенными поблизости крупными магистральными сосудами и нервами. А.В. Поляев с соавторами (2011) описывают лечение 115 детей с лимфангиомами различной локализации с применением СВЧ-гипертермии и склеротерапии при кавернозных формах, а также пункции, катетеризации и аспирации содержимого (при лечении кистозных форм лимфангиомы) и дополнительного введения склерозирующих препаратов (тетрадецилсульфата натрия, этоксисклерола). Методика заключается в пункции, катетеризации и аспирации содержимого, с последующим введением в полость рентгеноконтрастного вещества под контролем рентгеноскопии для оценки объёма и количества камер кисты, и последующего введения склерозирующих препаратов, в том числе пенной формы, которая заполняла всю полость, вытесняя лимфу. Фиксация катетера на 3-5 дней с постоянной аспирацией содержимого кисты и дополнительной склеротерапией. Авторы отмечали положительные результаты лечения (полное купирование объёма кисты за 1-2 этапа с интервалом 2-3 месяца), и предлагали такой подход как альтернативу базовому хирургическому методу. Для деструкции кавернозных лимфангиом применяется также воздействие сверхвысоких частот, метод основан на эффекте нагрева гидрофильных тканей в переменном электромагнитном поле, что приводит к разрушению лимфатических сосудов и стромы образования с последующей инволюцией последней. Введение склерозирующих препаратов (тетрадецилсульфата и

лауромакрогола) приводит к разрушению эндотелия лимфатических сосудов с последующим склерозом и полным рубцеванием. Сочетание в применении СВЧ-гипертермии со склеротерапией потенцирует эффекты воздействий на эндотелий лимфатических сосудов [52]. В конечном итоге происходит замещение лимфангиомы соединительной тканью, и объём её значительно уменьшается, достигая косметически приемлемого, при этом в большинстве случаев хирургической коррекции не требуется. Авторы сообщают, что с помощью описанных выше малоинвазивных методик удалось добиться значительного уменьшения объёма кист у 62,5% детей с кавернозной формой лимфангиомы. У 37,5% детей определялся остаточный объём образования, которое представляло собой рубцовую ткань. С косметической целью им оперативно удаляли оставшийся объём образования. В этих случаях практически не встречалась послеоперационная лимфорея, лимфангиома не рецидивировала. В единичных случаях (2,2%) лимфангиома очень трудно поддавалась лечению, многократные операции и этапы с применением малоинвазивных методик давали лишь временный эффект, лимфангиома постоянно рецидивировала. В настоящее время широко используются стратегии склеротерапии и хирургической резекции, в том числе в составе комбинированных методик лечения с целью уменьшения объёма лимфангиомы для безопасной и эффективной резекции [4, 103, 153, 154], а также склеротерапия в качестве первой линии лечения, интраоперационно и в послеоперационном периоде [120].

Для лечения кожных форм лимфангиом применяют также СВЧ-гипертермию [52] и лазеротерапию (эффективен лазер на парах меди с длиной волны 578 нм), достигая хорошего косметического эффекта с длительным стойким результатом.

Малоинвазивные методы лечения в большей степени применяются при поверхностно расположенных кавернозных и кистозных лимфангиомах.

Разработан способ лечения лимфангиом, включающий применение видео-эндоскопического оборудования с аспирацией и последующим

склерозированием полости лимфангиомы. Особенностью способа является введение манипуляторов и камеры непосредственно в просвет полости кисты лимфангиомы. Под контролем посредством видеокамеры и ультразвукового сканирования производят разрушение оболочек кист, объединение полостей в одно пространство с последующим его опорожнением и выполнением интраоперационной обработки склерозирующим агентом [40].

По мнению большинства учёных, лимфангиома является абсолютным показанием к лечению. Именно поэтому разработано множество способов удаления, большинство из которых основаны на опорожнении полости кист лимфангиомы, полном или частичном устранении оболочек. Главной проблемой лечения лимфангиом остается высокий риск рецидива в форме повторного появления лимфатических кист [52, 63]

Заключение

Согласно проведённому анализу литературных данных можно сделать заключение, что вопросы этиопатогенеза, алгоритма диагностики и лечения лимфангиом остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

Мультимодальное лечение лимфатических мальформаций продолжает расширяться по мере открытия новой информации о биологии и генетике этих поражений в дополнение к знаниям, полученным из клинической практики. Ориентированный на пациента подход должен определять время и методы лечения. Непрерывное изучение лимфатических мальформаций расширяет и укрепляет алгоритм лечения этих сложных поражений [74, 190].

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре детской хирургии им. Академика С.Я.Долецкого Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий – д.м.н., профессор Ю.Ю. Соколов), на базе Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (главный врач – к.м.н., А.И. Зиатдинов).

2.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Объектом исследования явились 150 детей с лимфангиомами, находившиеся на обследовании и лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии и хирургическом отделении для детей раннего возраста ГАУЗ Детской Республиканской Клинической Больницы Минздрава Республики Татарстан с 2000 по 2020 гг. Все пациенты поступали в отделения в плановом порядке, новорождённые переводом из перинатального центра: девочек 67 (44,7%), мальчиков 83 (55,3%).

Критериями включения считали: диагноз лимфангиома (D18.1), согласие пациента и/или его официального представителя; возраст пациентов от 0 до 16 лет. Критерии не включения: несогласие пациента и/или его официального представителя на исследование; пациенты с лимфангиомами, которым не проводилось оперативное вмешательство (отказ от операции / динамическое наблюдение). Возраст пациентов варьировал от рождения до 16 лет. Средний возраст составил 38 месяцев (Me=38 (13-67)).

В нашем исследовании участвовали пациенты различных возрастных групп, распределение на группы представлено в таблице №1.

Таблица № 1

Распределение пациентов по полу и возрастным группам
при поступлении в клинику(n=150)

Показатель	Категории	Пол		p
		Девочки, кол-во(%)	Мальчики, кол-во(%)	
Возрастные группы	С рождения до 28 дня жизни	3 (4,5)	6 (7,2)	0,410
	С 1 мес. по 12 мес.	9 (13,4)	16 (19,3)	
	С 1года до 3 лет	15 (22,4)	21 (25,3)	
	С 3 до 7 лет	23 (34,3)	30 (36,1)	
	С 7 до 12 лет	12 (17,9)	7 (8,4)	
	С 12 до 16 лет	5 (7,5)	3 (3,6)	
Всего		67 (44,7)	83 (55,3)	

Как представлено в таблице наибольшее количество пациентов обратились в клинику в возрастном периоде (с 1-3-х лет) – 36 наблюдений, и с 3-х до 7 лет – 53 наблюдения (35,3%). Число пациентов грудного возраста составило 25 наблюдений (16,7%). Новорождённых детей было 9 (6,0%).

Таблица № 2

Распределение пациентов по полу, возрастным группам
при выявлении лимфангиом(n=150)

Показатель	Категории	Пол		p
		Девочки, кол-во(%)	Мальчики, кол-во(%)	
Время выявления	С рождения до 28 дня	19 (28,4)	37 (44,6)	0,068
	С 1 мес.по 12 мес.	17 (25,4)	11 (13,3)	
	С 1 года до 3 лет	8 (11,9)	17 (20,5)	
	С 3 до 7 лет	18 (26,9)	12 (14,5)	
	С 7 до 12 лет	4 (6,0)	4 (4,8)	
	С 12 до 16 лет	1 (1,5)	2 (2,4)	

Как представлено в таблице №2 по времени выявления лимфангиом лидирует период новорождённости: 56 пациентов (37,3%), из них у 6 новорождённых ЛМ была выявлена антенатально, а возрастной период с 3-х лет до 7 лет – на 2-м месте (30 пациентов – 20%). Распределение пациентов по локализации лимфангиом представлено в таблице 3.

Таблица №3

Распределение пациентов по локализации лимфангиом (n=150)

Локализация лимфангиом	Количество пациентов	Доля, %
Область шеи	50	33,33
Область конечностей	30	20,0
Грудная клетка	28	18,66
Подмышечная область	18	12,0
Область спины	9	6,0
Область брюшной стенки	6	4,0
Челюстно-лицевая область	4	2,7
Сложная локализация (в нескольких анатомических областях)		
Шейно-средостенная локализация	3	2,0
Челюстно-лицевая, область шеи, грудной клетки	1	0,66
Подмышечная область, область спины, грудная клетка	1	0,66
Итого	150	100

Наиболее частой локализацией лимфангиом, по нашим наблюдениям, является – область шеи, грудной клетки и локализация в области конечностей.

Всем 150 пациентам было выполнено ультразвуковое исследование, 40 пациентам (26,7%) была проведена рентгеновская компьютерная томография (РКТ), МРТ проведено пяти пациентам с лимфангиомой сложной локализации. Антенатальная диагностика лимфангиом была у 6 пациентов (4,0%). Данные по антенатальной диагностики и постнатальному подтверждению диагноза представлены в таблице №4.

Распределение пациентов по методам диагностики (n=150)

Показатели	Категории	Абс.	%
Метод диагностики	Аntenатальная диагностика	6	4,0
	Постнатальная диагностика	144	96,0
	УЗИ	150	100
	УЗИ+РКТ	40	26,7
	УЗИ+МРТ	5	3,3
	Только УЗИ	105	70

По поводу рецидивов лимфангиомы из 150 пациентов за анализируемый 20 летний срок оперированы 29 детей (19,3%), из них те, кто был оперирован за этот период первично и затем по поводу возникшего рецидива – 21 пациент (14%). То есть, 8 пациентов, которые поступили в нашу клинику с рецидивами лимфангиомы, были оперированы ранее изучаемого периода (2000 года), либо были оперированы в других лечебных учреждениях. При этом, необходимо отметить, что были пациенты с неоднократными рецидивами: у одного пациента рецидив возникал 3 раза, у одной пациентки – 2. Проведён анализ распределения рецидивов в группах по видам проведённого оперативного вмешательства (таблица № 10).

Во всех 150 случаях было проведено морфологическое исследование с целью верификации диагноза и дифференциальной диагностики. Во всех случаях диагноз «лимфангиома» был подтверждён гистологическим исследованием. Анализ включал, кроме стандартного морфологического исследования, морфометрический расчёт изменчивости тканей (Г.Г.Автандилов,1990-99гг). При проведении обследования детей вместе с общепринятыми клинико-лабораторными исследованиями применялись современные высокоинформативные методы обследования – ультразвуковые

исследования на аппаратах портативного и экспертного класса, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Обследование специалиста детского хирурга начиналось с анализа жалоб пациента (родителей ребёнка), сбора анамнеза, фиксации времени появления образований (таблица №2). В обследовании новорождённых пациентов учитывали данные и сроки антенатальной визуализации при скрининговом УЗИ плода. При осмотре определяли локализацию, размеры лимфангиомы, взаимосвязь с окружающими тканями, характер её поверхности и спаянность с кожными покровами. Пальпация позволяла определить глубину расположения, подвижность лимфангиомы относительно прилежащих тканей и её структуру. В архивных историях болезни для первоначальной характеристики лимфангиом применяли общепринятую классификацию, основанную на гистологическом строении (Wegner G., 1877). Согласно которой, все лимфангиомы были подразделены на категории: простая лимфангиома (или капиллярная), кавернозная, кистозная и смешанная, таблица 5.

Таблица № 5

Распределение пациентов по гистологическому типу лимфангиом
(по архивным данным), n=150.

Тип лимфангиомы (классификация Wegner G., 1877)	Простая	Кистозная	Кавернозная	Смешанная (диффузная)
Количество пациентов, абс. (%)	0 (0%)	78 (52%)	64 (42,67%)	8 (5,33%)

Таблица № 6

Распределение пациентов по типу ЛМ согласно классификации ISSVA, 2018

Тип лимфатической мальформации	Макрокистозная форма	Микрокистозная форма	Смешанная форма	Всего
Количество пациентов, абс. (%)	67 (44,67)	28 (18,67)	55 (36,67)	150 (100)

2.2. Ультразвуковое исследование пациентов

Обследование пациентов наряду с общепринятыми клинико-лабораторными исследованиями включало проведение УЗИ всем пациентам, МРТ, РКТ - диагностики по показаниям. Ультразвуковое исследование проводили аппаратами Philips Affiniti 70, Philips Epic 7, «Acuson Cypress» (США), Sonosite M-turbo, в реальном режиме времени и в режимах серой шкалы и цветового доплеровского картирования (ЦДК), энергии отраженного сигнала и спектра доплеровского сдвига частот с использованием секторного и линейного датчиков 3.5 и 7.0 МГц.

Ультразвуковые исследования пациентов во время стационарного лечения в отделении сердечно-сосудистой хирургии проводили на аппаратах экспертного класса и портативных аппаратах. Во время оперативных вмешательств ультразвуковое исследование пациента выполняли на портативных аппаратах УЗИ. Исследовалась структура, топографическое расположение, глубина распространения лимфангиом в межфасциальных пространствах, связь с внутренними органами. Основные эхографические признаки лимфангиом: анэхогенная структура, неправильная или округлая форма, чёткие контуры, жидкостное содержимое. УЗИ проводилось всем 150 пациентам с лимфангиомами вне зависимости от локализации процесса в динамике: до операции, при необходимости интраоперационно и перед выпиской пациента.

2.3. Рентгенологическое обследование пациентов

В случаях сложной локализации лимфангиом в нескольких анатомических областях тела и при шейной локализации проводилась рентгеновская компьютерная томография. Исследования выполнялись на различных аппаратах: РКТ Xpeed Toshiba, пошаговый срезовый; РКТ Toshiba Aquilion-16 срезов, TSX-101A, 2006; РКТ Philips, Brilliance CT 64 slice, 64 среза, 2011. Детям до 5 лет исследование проводили под наркозом.

2.4. Лечение пациентов

Всем 150 (100%) обследованным пациентам проведено оперативное лечение. Мы применяли такие виды оперативных вмешательств, как: традиционное удаление лимфангиомы, резекция лимфангиомы дополненная склеротерапией, удаление лимфангиом с использованием видео-эндоскопического оборудования.

В ходе работы выполняли следующие оперативные вмешательства:

а) традиционные хирургические вмешательства – удаления лимфангиом; резекции лимфангиом с дополнительной склеротерапией (обработкой остаточных полостей спиртовым 5%-м раствором йода, 70%-м раствором этилового спирта с целью склерозирования);

б) современные малоинвазивные вмешательства – удаление лимфангиом с использованием видео - эндоскопического оборудования;

в) впервые разработанные коллективом авторов запатентованные способы лечения лимфангиом: Патент России № 2465838 от 2012 г., патент России № 2711257 от 2020 г. [38,40];

В отношении ряда пациентов применяли сочетание двух и более различных способов лечения. Распределение пациентов по видам проведённого лечения представлено в таблице №7.

Таблица № 7

Распределение пациентов по видам проведённого оперативного вмешательства (n=150)

Показатели	Категории по видам операции	Количество пациентов (Абс.)	Количество пациентов, %
Метод лечения	Радикальное удаление ЛМ	72	48,0
	Резекция и склерозирование ЛМ	70	46,7
	Видео-эндоскопические операции	8	5,3

В нашем исследовании, мы разделили пациентов на группы по виду проведённого оперативного вмешательства. В I группе объединены

пациенты, которым проведено радикальное удаление лимфангиомы, во II группе – пациенты с частичной резекцией лимфангиомы и склерозированием, в III группе – пациенты, оперированные видео-эндоскопическим способом. Статистически значимых различий в сравниваемых группах по полу ($p = 0,485$), типу ЛМ ($p = 0,066$) и локализации ЛМ ($p = 0,911$) не выявлено, таблица № 8, 9. По возрасту в I и II сравниваемых группах различий не выявлено, в III группе пациентов, оперированных видео-эндоскопическим доступом, преобладали пациенты до 1 месяца, это было связано с необходимостью проведения неотложного малоинвазивного вмешательства в периоде новорождённости ($p < 0,001$).

Таблица № 8

Распределение пациентов в группах по типу ЛМ (n=150)

Тип лимфатической мальформации (ISSVA 2018)	Метод лечения			p
	Радикальное удаление	Резекция и склерозирование ЛМ	Видео-эндоскопические операции	
Микрокистозные	13 (18,1)	15 (21,4)	0 (0,0)	0,066
Макрокистозные	35 (48,6)	25 (35,7)	7 (87,5)	
Смешанные	24 (33,3)	30 (42,9)	1 (12,5)	

Статистически значимых различий в сравниваемых группах по типу лимфатических мальформаций не выявлено ($p=0,066$), согласно критерию Хи-квадрат Пирсона.

Таблица №9

Распределение пациентов в группах по локализации ЛМ (n=150)

Показатель	Категории	Метод лечения			p
		Радикальное удаление	Резекция и склерозирование ЛМ	Видео-эндоскопические операции	
Локализация	Брюшная стенка	2 (2,8)	3 (4,3)	1 (12,5)	0,911
	Грудная клетка	15 (20,8)	11 (15,7)	2 (25,0)	
	Конечности	14 (19,4)	15 (21,4)	1 (12,5)	
	Подмышечная область	8 (11,1)	10 (14,3)	0 (0,0)	

	Сложная локализация	1 (1,4)	4 (5,7)	0 (0,0)	
	Спина	4 (5,6)	4 (5,7)	1 (12,5)	
	Челюстно-лицевая область	2 (2,8)	2 (2,9)	0 (0,0)	
	Шея	26 (36,1)	21 (30,0)	26 (36,1)	

Статистически значимых различий в сравниваемых группах по локализации ЛМ не выявлено ($p = 0,911$), согласно критерию Хи-квадрат Пирсона).

Таблица №10

Распределение пациентов по видам проведённого лечения и по количеству рецидивов в группах (n=150)

Группа	Вид лечения	Кол-во пациентов, (%)	Кол-во операций	Кол-во рецидивов	Доля рецидивов, %
I	Радикальное удаление ЛМ	72(48)	81	9	11,1
II	Резекция и склерозирование ЛМ	70(46,7)	84	12	14,3
III	Видео-эндоскопические операции	8(5,3)	8	0	0

У всех пациентов хирургический метод лечения с полным радикальным удалением лимфангиомы был приоритетным. Однако в некоторых клинических случаях локализация лимфангиомы в смежных труднодоступных для полного иссечения областях диктовала необходимость применения склерозирующих препаратов, вводимых как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде.

В нескольких случаях был применен способ лечения лимфангиом с использованием видео - эндоскопического оборудования по разработанным технологиям (Способ лечения лимфангиом // Патент России №2465838, 2012) и (Способ лечения лимфангиом //Патент России № 2711257, 2020) [38,40].

Операции выполнялись в отделении сердечно - сосудистой хирургии и хирургическом отделении детей раннего возраста ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». Для проведения ряда оперативных вмешательств в совместную бригаду включали специалиста ультразвуковой диагностики.

2.4.1. Удаление лимфангиом классическим доступом

Большинство операций выполнено традиционным «открытым способом». Проекционным разрезом кожи над лимфангиомой осуществлялся хирургический доступ к патологической ткани. Проводилось полное иссечение лимфангиомы из окружающих тканей. Дренирование остаточной полости силиконовой трубкой-дренажом. В ряде случаев 70 (46,7%) традиционные операции комбинировались с интраоперационной обработкой остаточной полости растворами 5% йода и 70% спирта с целью склерозирования этой полости. Комбинированный способ лечения применялся в случаях сложного анатомического расположения лимфангиомы и при невозможности её полного одномоментного и радикального удаления. Например, в случаях интимного расположения лимфангиом вблизи сосудисто-нервного пучка шеи, и/или проникновения в глубокие слои шеи, область средостения. При этом первоначально проводилось объединение всех полостей в одну большую полость, которая после декомпрессии заполнялась склерозирующими препаратами, и дренировалась в послеоперационном периоде. В случаях продолжающегося длительного лимфоистечения в послеоперационном периоде через дренажную трубку в полость вводились растворы 5% йода и 70% спирта.

2.4.2 Малоинвазивные методы лечения

При поверхностно расположенных кистозных лимфангиомах нами применялись малоинвазивные операции.

Разработан способ лечения лимфангиом, включающий применение видео-эндоскопического оборудования с аспирацией и последующим склерозированием полости лимфангиомы. Его особенностью является

введение манипуляторов и камеры непосредственно в просвет полости кисты лимфангиомы. Под ультразвуковым и видеоконтролем производилось разрушение оболочек лимфатических кист, объединение множества полостей в одну с последующим её опорожнением и выполнением интраоперационной обработки склерозирующим агентом [40]. Таким способом прооперированы только 2 пациента.

С 2019 года в условиях Детской республиканской больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан внедрена операция удаления лимфангиом видео - эндоскопическим способом. У 6 пациентов (4%) при поверхностно расположенных лимфангиомах проводили их полное радикальное удаление с использованием только видео-эндоскопического оборудования. Операции выполнялись под общим обезболиванием.

Начиная с маркировки операционного поля и четкого определения границ образования в пределах мягких тканей, мы отграничивали рабочее пространство специальными эластичными давящими стяжками. После чего выполняли 3 разреза кожи по 3,5 мм для эндоскопических инструментов: 3 троакаров № 3,2; 3,2; 3,5 мм, эндоскопа, диссектора, окончательного зажима. Далее в подкожно-жировой клетчатке создавали искусственное малое рабочее пространство путем нагнетания газа CO₂ до давления 6 мм рт.ст. со скоростью потока 7 л/мин через первый троакар. На протяжении всего оперативного вмешательства варьировали показатели потока и давления углекислого газа как в сторону увеличения, так и уменьшения в зависимости от интраоперационной ситуации. Таким путем мы осуществляли пневмодиссекцию мягких тканей, окружающих лимфангиому в пределах подкожно-жировой клетчатки, после чего под контролем видеокамеры с помощью эндоскопических инструментов, осуществляли постепенное выделение лимфангиомы из мягких тканей. После её опорожнения, оболочки лимфангиомы извлекали через один из разрезов для эндоскопических инструментов, а в её ложе устанавливали трубчатый дренаж. Накладывали давящую повязку [38]. Продолжительность операций составила 1,5 часа.

Кровопотери не было. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось. При выполнении видео-эндоскопических операций нами использовалось эндоскопическое оборудование и инструменты немецкой фирмы Karl Storz.

Сочетание применяемых методик позволило достичь хорошего лечебного эффекта и одновременно отличного косметического результата. Родители детей, оперированных видео - эндоскопическими способами, остались довольны клиническим и косметическим результатом.

2.5 Морфологическое исследование

Морфологическое исследование проведено во всех 150 случаях, диагноз лимфангиома верифицирован. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполнено у 3 пациентов в лаборатории патологоанатомического отделения ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан». В ретроспективном анализе оценивались заключения проведённых патогистологических исследований. На гистологическое исследование направлялся материал резецированной ткани лимфангиом, фиксированный в 10% растворе формалина на 6-12 часов. Проводили патогистологический анализ материала окрашенного гематоксилином и эозином (ГЭ), и по методу Ван-Гизон (ВГ).

В качестве иммунных сывороток при иммуногистохимическом исследовании использовали моноклональные антитела к CD31, CD 34, Ki-67.

2.6 Склеротерапия «in vitro». Эксперимент.

Для оптимизации склеротерапии ЛМ и изучения патоморфологии воздействия склерозирующих агентов на эндотелий лимфангиомы и окружающую строму был проведён эксперимент in vitro. Применяли следующую технику выполнения эксперимента. Материалом служили полученные во время операции образцы неповреждённой (необработанной формалином) / нативной ткани лимфангиомы. Полученный в ходе операции материал нарезали на 9 фрагментов (величиной не более 0,5 см³). После чего

8 фрагментов препарата лимфангиомы по одному подвергали обработке в чашках Петри 5% йодом, 70 % спиртом, 3% тетрадецилсульфатом натрия (препарат «Фибро-вейн»), пенной формой 3% тетрадецилсульфата натрия, блеомицином с экспозицией 3 и 5 минут соответственно (таблица № 11). Для фиксации применяли раствор формалина 10%. 9-й фрагмент ткани лимфангиомы (для контроля/сравнения), не обрабатывая склерозирующими агентами, помещали в формалин. Всего проведено 5 серий исследований.

Таблица №11

Схема эксперимента

Склерозирующий агент	Экспозиция		Окраска ГЭ	Окраска по ВГ
Без склерозирования	-	-	✓	✓
Йод 5%	3 мин	5 мин	✓	✓
Спирт 70%	3 мин	5 мин	✓	✓
Тетрадецилсульфат натрия (жидкая форма)	3 мин	5 мин	✓	✓
Тетрадецилсульфат натрия (пенная форма)	3 мин	5 мин	✓	✓
Блеомицин	3 мин	5 мин	✓	✓



Рисунок 1. Схема-алгоритм проведения эксперимента

Воздействие препарата осуществлялась путём погружения образца ткани лимфангиомы в 1 мл склерозирующего раствора с экспозицией на 3 и 5 мин соответственно. После экспозиции образец погружался в физиологический раствор NaCl 0,9%, а затем подвергался фиксации в формалине. Пенная форма препарата тетрадецилсульфата натрия получена непосредственно перед экспериментом путём смешивания раствора с воздухом в объёмном соотношении 1:1 трёхходовым краном и шприцами по методике Тессари. Финальным этапом эксперимента являлась стандартная обработка полученных препаратов (покраска гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизон), морфологическое исследование и морфометрия эндотелия ЛМ (Автандилов Г.Г., 1990-1999). Для линейного измерения величины объектов применялся винтовой окулярный микрометр (МОВ-1-15^x №734072 ГОСТ 7865-56). Микроскопия и микрофотографирование изображений проводились на микроскопе с цифровой камерой (световой микроскоп Leica Microsystems Ltd. CH-9435. Heerbrugg, Germany).

2.7. Оценка результатов лечения

В ходе проведения данной научной работы выполнялись серии снимков интраоперационно фотоаппаратом: Nikon D3100, смартфоном Apple Iphone 11. А также для оценки клинических данных и результатов лечения использовались фотографии пациентов, выполненные при поступлении, в ходе операции, при выписке. Фотодокументация проводилась с помощью цифрового зеркального фотоаппарата Nikon D3100.

2.8. Методы статистической обработки результатов

Материалы исследования обрабатывались статистически с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.2.0 (разработчик - ООО "Статтех",

Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. 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. При сравнении трёх и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Уилкоксона с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ [16].

В медицинских исследованиях достоверность при $p < 0,05$ оценивали как значимую, в ряде случаев сила достоверности в сравниваемых группах была выше (при $p < 0,01$), её оценивали как значимую и при вероятности ошибки $p < 0,001$ достоверность считалась максимально значимой, что отражено в соответствующих таблицах. Достоверность различий при $n < 5$ не определяли. Построение схем и рисунков проводилось с использованием пакета программ OpenOffice.org 3.4.1 и графического онлайн-редактора Photopea.com.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Алгоритм диагностики лимфангиом

С целью диагностики лимфангиом в нашей клинике применяется следующий алгоритм обследования пациентов:

1) Антенатальная диагностика – скрининговое обследование УЗИ беременных женщин; лимфангиомы диагностировались, как правило, во 2-м и 3-м триместре беременности.

2) Постанатальная диагностика – сбор анамнеза, жалоб пациентов, клинический осмотр, УЗИ образования, при необходимости МРТ и РКТ; Анамнез изучался подробным образом на предмет времени обнаружения лимфангиомы, антенатальной диагностики врождённых пороков развития (ВПР), сопутствующих патологий, особенностей клинического течения (быстрое/медленное увеличение образования в объёме, наличие триггерного фактора – воспалительный процесс, травма).

Поверхностно расположенные лимфангиомы проявлялись объёмными образованиями мягко-эластичной консистенции, как правило с неизмененными кожными покровами. Цвет кожных покровов в зоне образования: физиологической окраски, иногда наблюдался голубоватый оттенок кожных покровов за счёт просвечивающего содержимого лимфатических кист. Образование имело тенденцию к увеличению в размерах с ростом ребёнка, и ранее не заметные лимфангиомы со временем приводили к жалобам родителей на косметический дефект отдельных областей тела, дискомфорт. При пальпации лимфангиом макрокистозного типа отмечался положительный симптом зыбления. Типичная клиническая картина в виде наличия объёмного, увеличивающегося в размерах образования, косметический дефект, в ряде случаев нарушение функций внутренних органов (дыхания, глотания).

- УЗИ, как основной неинвазивный и доступный метод инструментальной диагностики, применялся у всех 150 обследуемых пациентов (100%). По УЗИ оценивали характер, структуру, размеры лимфангиомы, глубину её

локализации. Кистозная лимфангиома по УЗИ расценивалась как объёмное патологическое образование с чёткими неровными контурами, состоящее из одной или нескольких анэхогенных полостей разных размеров, при ЦДК патологические сосуды не регистрировались.

- МРТ и РКТ, как дополнительные методы, позволяли оценить распространённость образований в другие смежные анатомические области, выявить проникновение лимфангиомы в средостение, межмышечные глубокие слои шеи. РКТ проведено 40 пациентам (26,7%), МРТ – 5 (3,3). По результатам проведённых исследований определяли оптимальную лечебную тактику, характер и сроки оперативного вмешательства у каждого конкретного пациента.

3.2 Клиническая диагностика

Лимфангиомы редко сопровождаются неотложными состояниями. В связи с этим плановое обращение к специалисту выполняется чаще всего в возрасте первого года жизни. При антенатальной диагностике ВПР и отсутствии экстренных показаний проводился плановый перевод ребёнка после родов в отделение хирургии новорождённых.

Чаще всего лимфангиомы диагностировались с рождения (56 пациентов) и на первом году жизни (28 пациентов), что составило 56% от общего числа всех наших пациентов (таблица №2). Антенатальная диагностика лимфангиом в группе наших пациентов наблюдалась только у 6 новорождённых, редкость такой диагностики объясняется сравнительно недавно появившейся, активно развивающейся возможностью внутриутробной диагностики лимфангиом плода, в то время как настоящее исследование, охватывает последние 20 лет. Новорождённые с антенатально диагностированной лимфангиомой госпитализировались в отделение хирургии детей раннего возраста на 2-3 сутки жизни, в плановом порядке. С развитием внутриутробных исследований плода, диагностика лимфангиом представляется возможной уже на антенатальном этапе, по разным литературным данным, с 19 недели

гестации [171, 176], с 29 неделе гестации на последующем МРТ исследование плода [175].

3.3 Результаты инструментальных методов обследования

Обследование пациентов наряду с общепринятыми клинико-лабораторными исследованиями, включало проведение ультразвукового обследования всем 150 пациентам.

Таблица № 12

Размеры лимфангиом по данным УЗИ

Размеры (D, мм)	5-50	50-100	100-150	150 и >
Количество пациентов	34	64	23	19

3.4 Морфологическое исследование

Полученный интраоперационно материал ткани лимфангиом подвергался морфологическому исследованию. Проведён патогистологический анализ микропрепаратов лимфангиом всех 150 пациентов, выполнено 3 иммуногистохимических исследований.

При ИГХ в качестве иммунных сывороток применяли моноклональные антитела к CD 31, CD 34, CD 68, FVIII, S100, Desmin, Ki67 (таблица 13).

Таблица №13

Значения маркёров в иммуногистохимическом анализе

Маркёр	Реакция	Значение
CD31	+	Маркёр эндотелиальных клеток, обнаруживается также на тромбоцитах, макрофагах, клетках Купфера, гранулоцитах, лимфоцитах.
FVIII	+	Маркёр эндотелиальных клеток, обнаруживается также на мегакариоцитах.
S100	-неравномерно	Маркёр клеток нейроэктодермального происхождения
Desmin	-	Маркёр мышечных опухолей
Ki67	До 8%	Показатель пролиферативной активности опухоли, коррелирует с гистологической степенью

		дифференцировки опухоли, определяет её злокачественный потенциал.
CD34	-	Мембранный белок, молекула межклеточной адгезии, опосредует связывание стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга или напрямую со стромальными клетками.
CD99	-	Маркёр опухоли Юинга и группы PNET. Мембранный гликопротеин, экспрессирован на поверхности всех лейкоцитов, в большей степени на тимоцитах.
CD68	+ В большинстве клеток вокруг сосудов	Интегральный трансмембранный белок. Экспрессирован на моноцитах крови и тканевых макрофагах, кроме этого может присутствовать на лимфоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках.
ЭМА	В редких плазмócитах	ЭМА – маркёр главным образом эпителиальных клеток, но он также выявляется и в плазматических клетках. Клетки некоторых мягкотканых сарком могут окрашиваться антителами к ЭМА.

Пролиферативная активность по уровню Ki67 составила до 8%. Позитивные реакции с CD 31 отмечались в мелких фракциях, с CD 68 – в большинстве клеток вокруг сосудов, FVIII + - только в сосудах, S100 – неравномерно.

Верификация диагноза проводилась по результатам патогистологического исследования, во всех наблюдениях соответствовала клинической картине, и данным дооперационных инструментальных методов обследования.

3.4 Лечение пациентов

Все дети были оперированы в плановом порядке после проведения предоперационной подготовки. Анализируя, в т.ч. ретроспективно полученные данные в соответствии с выполненными оперативными вмешательствами, все пациенты были подразделены на 3 группы. В первую группу объединены пациенты, которым выполнено полное иссечение лимфангиомы в пределах здоровых тканей (n=72; 48%). В случаях сложного анатомического расположения лимфангиомы (глубокие слои шеи, средостение) и невозможности её полного удаления II группе пациентов

(n=70; 46,7%) проводилась частичная резекция, дренирование образования и дополнительное введение склерозирующих веществ (70% спирт, 5% йод).

В III группе (n=8) мы объединили пациентов, которым проводили видео-эндоскопические операции двух видов.

Двум пациентам III группы (n=2; 1,3%) была выполнена операция по запатентованному разработанному способу лечения лимфангиом (Патент России № 2465838 от 2012 г.) [40]. Способ заключался в применении видео-эндоскопического оборудования с аспирацией и последующим склерозированием полости лимфангиомы. При этом манипуляторы и камера устанавливались непосредственно в просвет полости кисты лимфангиомы, и под видеоконтролем проводилась пункция и аспирация содержимого лимфангиомы, с разрушением её отдельных полостей, объединением их в одну большую полость и последующим склерозированием. Шести пациентам III группы (n=6; 4 %) была выполнена операция по второму разработанному способу лечения лимфангиом мягких тканей с использованием видео-эндоскопического оборудования (Патент России № 2711257, 2020 г.) [38].

Такие малоинвазивные методы оперативного лечения обоснованно применимы в случае поверхностно расположенных кистозных лимфангиомах мягких тканей без диффузного глубокого интратканевого проникновения. Все операции, выполненные видео-эндоскопическим доступом, в том числе с частичным иссечением оболочек лимфангиомы и последующим дренированием и склерозированием её полости, характеризовались меньшей длиной разреза и небольшой операционной травмой, что делает их выполнение предпочтительным. Полное радикальное удаление лимфангиомы видео-эндоскопическим способом успешно осуществимо, в том числе при мультикистозном характере поражения. Видео-эндоскопический способ полного радикального удаления образования можно применять не только в случае однокамерных макрокистозных лимфангиом, но и в случае микрокистозных и смешанных поражений, трудно поддающихся склеротерапии, согласно литературным данным [80, 126].

Распределение пациентов по видам и технологиям проведённого лечения представлено в таблице № 14.

Таблица № 14

Распределение пациентов по видам и технологиям проведённого лечения
(n=150)*

Группы	Вид оперативного лечения	Количество пациентов	Доля, %
I группа	Оперативное вмешательство (удаление лимфангиомы)	72	48
II группа	Оперативное вмешательство (резекция лимфангиомы, дополненная склеротерапией)	70	46,7
III группа	В/эндоскопическая аспирация и последующее склерозирование полости лимфангиомы	2	1,3
	Удаление лимфангиом видео-эндоскопическим способом	6 (новорождённые)	4

Главной проблемой хирургического лечения лимфангиом является высокая частота рецидивов заболевания. В наших наблюдениях рецидивирующий процесс отмечался у 29 пациентов, что составило 19,3% от числа всех пролеченных больных с лимфангиомами, при этом 8 пациентов были первично оперированы ранее изучаемого промежутка времени, вошедшего в исследование. У 21 пациента рецидив отмечался в этом же временном отрезке (за исследуемые 20 лет). При этом из 21 пациента 19 были оперированы дважды, а 2 пациента (из 2-й группы) – трижды; (9 детей оперированы традиционным открытым доступом, у 12 человек операции сочетались с применением склерозирующих препаратов).

3.4.1 Анализ рецидивов

Важным аспектом настоящего исследования является изучение распределения рецидивов по группам. В группе I – у 14 пациентов был рецидив (5 пациентов были оперированы ранее), во II группе – рецидив был у

15 пациентов (3 пациента были ранее оперированы), в группе III – рецидивов не отмечено.

Таблица №15

Анализ рецидива в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	Метод лечения			p
		Радикальное удаление (I группа) кол-во, %	Резекция и склерозирование (II группа) кол-во, %	Видео-эндоскопические операции (III группа) кол-во, %	
Рецидив	Нет рецидива	58 (80,6)	55 (78,6)	8 (100,0)	0,529
	Один рецидив	13 (18,1)	12 (17,1)	0 (0,0)	
	Более одного рецидива	1 (1,4)	3 (4,3)	0 (0,0)	

При сопоставлении рецидива в зависимости от метода лечения нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,529$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Принимая во внимание различия в проводимых оперативных вмешательствах и разделение пациентов на 3 группы, для подсчета достоверности различий рецидивов, мы объединили группы по оперативному случаю. Так как в III группе рецидивов не наблюдалось, в групповом подсчёте она не учитывалась. Распределение рецидивов в группах пациентов по видам проведённого оперативного вмешательства представлено в таблице № 16.

Таблица №16

Распределение рецидивов в группах пациентов по видам проведённого
оперативного вмешательства

№ группы	Вид лечения	Кол-во операций	Число рецидивов	Доля рец, %
I группа	Оперативное вмешательство (радикальное удаление лимфангиомы)	81	9	11,1
II группа	Оперативное вмешательство (резекция лимфангиомы, дополненная склеротерапией)	84	12	12,3
III группа	В/эндоскопическая аспирация и последующее склерозирование полости лимфангиомы	2	0	0
	Удаление лимфангиом с использованием в/эндоскопического оборудования	6 (новорожденные)	0	0
Всего	Все операции	173	21	12,1

Как следует из таблицы №18, за исследуемый период в I группе больных была 81 операция по удалению лимфангиом. В этой группе мы наблюдали 9 случаев рецидива. Во II группе пациентов, оперированных комбинированным способом, выполнено 84 операций - резекции лимфангиом с дополнением склеротерапией. В этой группе было 12 рецидивов.

Таблица №17

Анализ распределения рецидивов в зависимости от метода лечения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Рецидив есть	Рецидива нет	
Радикальное удаление	9	72	81
Резекция и склерозирование	12	72	84
Всего	21	144	165

Изучение распределения рецидивов по группам показало отсутствие достоверных различий в группах согласно критерию $\chi^2 = 0.374$, ($p=0,541$). Анализ распределения рецидивов лимфангиом в разных группах пациентов позволяет заключить, что применение комбинированной склеротерапией методики лечения не приводит к значимому изменению частоты рецидивов у данных больных. Каждая из трёх групп пациентов, распределённая по видам проведённого оперативного вмешательства, была анализирована по следующим параметрам:

- 1) Время выявления лимфангиом, время обращения в клинику, локализация, размеры лимфангиомы, патогистологическая характеристика, диаметр образования, в мм;
- 2) Анализ рецидивов лимфангиом в пролеченных группах пациентов;
- 3) Длительность стационарного лечения, в днях;
- 4) Длительность лимфоистечения, в днях;
- 5) Длительность стационарного периода после лимфоистечения, в днях;
- 6) Длительность всего послеоперационного периода, в днях.

По указанным показателям мы проводили сравнения в соответствующих группах пациентов. В I группу включены 72 пациента, во II группу – 70 пациентов. В III группе было 8 пациентов, при рождении лимфангиома была у 6, у двоих диагностировалась после 1 года. Нами был проведен анализ срока рецидива от начала лечения в зависимости от метода лечения.

Таблица №18

Анализ срока рецидива от начала лечения в зависимости от метода лечения

Показатель	Категории	Срок рецидива от начала лечения (месяцев)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Метод лечения	Радикальное удаление ЛМ	12	6 – 30	13	0,694
	Резекция и склерозирование ЛМ	24	8 – 62	15	

При анализе срока возникновения рецидива от начала лечения в зависимости от метода лечения нам не удалось выявить значимых различий ($p=0,694$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

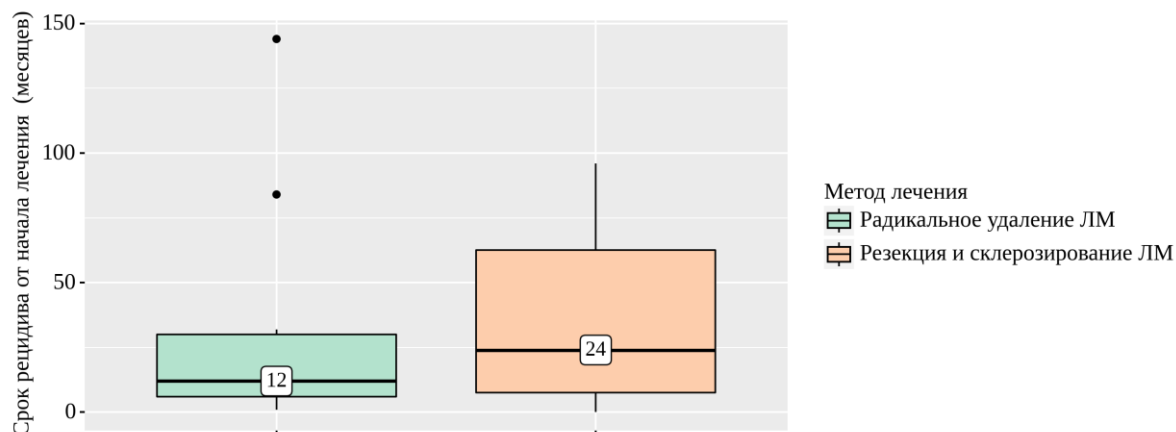


Рисунок 2 – Анализ срока рецидива от начала лечения в зависимости от метода лечения

Нами был проведён анализ рецидива в зависимости от локализации ЛМ.

Таблица №19

Анализ рецидива в зависимости от локализации ЛМ

Показатель	Категории	Рецидив			p
		Нет рецидива	Один рецидив	Более одного рецидива	
Локализация ЛМ	Область шеи	43 (35,5)	6 (24,0)	1 (25,0)	0,552
	Область конечностей	22 (18,2)	7 (28,0)	1 (25,0)	
	Область грудной клетки	25 (20,7)	2 (8,0)	1 (25,0)	
	Подмышечная область	14 (11,6)	4 (16,0)	0 (0,0)	
	Область спины	7 (5,8)	1 (4,0)	1 (25,0)	
	Область брюшной стенки	5 (4,1)	1 (4,0)	0 (0,0)	
	Челюстно-лицевая область	2 (1,7)	2 (8,0)	0 (0,0)	
	Сложная локализация	3 (2,5)	2 (8,0)	0 (0,0)	

При анализе случаев рецидива в зависимости от локализации ЛМ не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,552$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица №20

Анализ рецидива в зависимости от возрастных групп

Показатель	Категории	Возрастные группы						p
		0-1 м.	1м.-1г.	1г.-3г.	3г.-7л.	7л.-12л.	12-18л.	
Рецидив	Нет рецидива	9 (100,0)	17 (68,0)	31 (86,1)	44 (83,0)	17 (89,5)	3 (37,5)	0,021*
	Один рецидив	0 (0,0)	7 (28,0)	5 (13,9)	7 (13,2)	1 (5,3)	5 (62,5)	
	Более одного рецидива	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	2 (3,8)	1 (5,3)	0 (0,0)	

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

Согласно полученным данным при сравнении рецидива в зависимости от возрастных групп были установлены статистически значимые различия ($p = 0,021$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). В группе пациентов, оперированных в периоде новорожденности, рецидивов не отмечено.

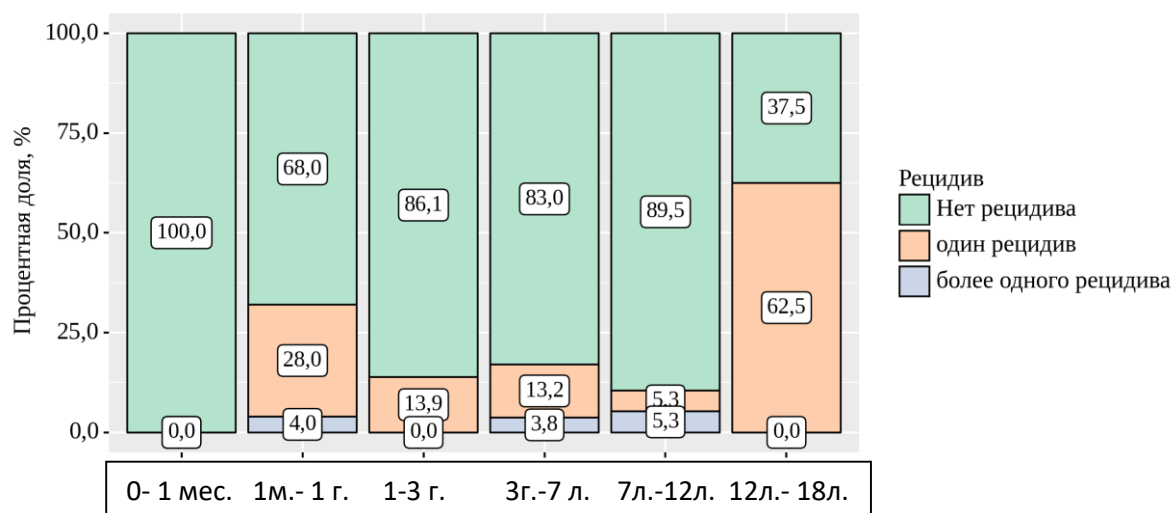


Рисунок 3 – Анализ рецидива в зависимости от возрастных групп

Был выполнен анализ рецидивов в зависимости от морфологического типа ЛМ.

Таблица №21

Анализ рецидивов в зависимости от типа лимфатической мальформации
(согласно классификации ISSVA, 2018)

Показатель	Категории	Тип ЛМ			p
		Микрокистозные	Макрокистозные	Смешанные	
Рецидив	Нет рецидива	23 (82,1)	58 (86,6)	40 (72,7)	0,232
	Один рецидив	4 (14,3)	9 (13,4)	12 (21,8)	
	Более одного рецидива	1 (3,6)	0 (0,0)	3 (5,5)	

Рецидивы отмечались при всех морфологических вариантах ЛМ, статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,232$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

3.4.2 Анализ показателей хирургического лечения

Был выполнен анализ показателей послеоперационного периода в зависимости от метода лечения. К показателям послеоперационного периода были отнесены: длительность лимфоистечения после операции (в днях), койко-день после лимфоистечения и послеоперационные койко-дни; также анализировалась продолжительность госпитализации в зависимости от проведённого вида оперативного лечения (таблица №24).

Таблица №22

**Анализ показателей послеоперационного периода и длительности
госпитализации в зависимости от метода лечения**

Показатели	Категории	Метод лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Койко-день общий (койко-день)	Радикальное удаление ЛМ	12	8 – 15	72	0,001* pРезекция и склерозирование ЛМ – Радикальное удаление ЛМ < 0,001
	Резекция и склерозирование ЛМ	15	11 – 19	70	
	Видео- эндоскопические операции	15	14 – 15	8	
Длительность лимфоистечения (дней)	Радикальное удаление ЛМ	5	2 – 8	72	< 0,001* pРезекция и склерозирование ЛМ – Радикальное удаление ЛМ < 0,001 pВидео- эндоскопические операции – Резекция и склерозирование ЛМ = 0,042
	Резекция и склерозирование ЛМ	10	7 – 15	70	
	Видео- эндоскопические операции	6	5 – 8	8	
Койко-день после лимфоистечения (койко-день)	Радикальное удаление ЛМ	2	0 – 4	72	0,452
	Резекция и склерозирование ЛМ	1	1 – 2	70	
	Видео- эндоскопические операции	2	2 – 3	8	
Послеоперационные койко-дни (койко- день)	Радикальное удаление ЛМ	8	7 – 13	72	< 0,001* pРезекция и склерозирование ЛМ – Радикальное
	Резекция и склерозирование	12	9 – 17	70	

	ЛМ				удаление ЛМ < 0,001
	Видео- эндоскопические операции	8	8 – 13	8	

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

Исходя из полученных данных при сопоставлении длительности госпитализации (общих койко-дней), продолжительности лимфоистечения, послеоперационных койко-дней в зависимости от метода лечения были установлены существенные различия ($p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса).

Длительность стационарного периода у пациентов, которым проводилось полное радикальное удаление лимфангиом достоверно короче, чем у пациентов, которым проводилось склерозирование ($p=0,001$), при уровне значимости $p<0,05$.

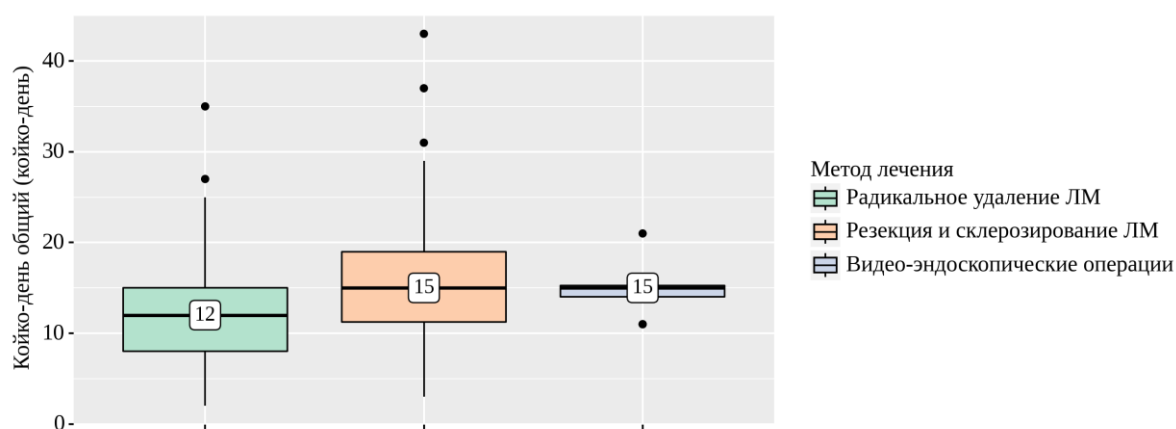


Рисунок 4 – Анализ койко-дней в зависимости от метода лечения

Во II группе пациентов госпитализация была продолжительнее ($p=0,001$, $p<0,05$).

Различия в длительности лимфоистечения при сравнении традиционных открытых операций и комбинированных со склеротерапией статистически значимы ($p<0,001$). Таким образом, средняя длительность периода лимфоистечения во II группе пациентов в 2 раза продолжительнее, чем в I группе пациентов ($p<0,001$). Иными словами, применение открытого

вмешательства (неполной резекции) в сочетании со склеротерапией приведут к статистически значимому удлинению сроков лимфоистечения.

Из таблицы №24 следует, что длительность лимфоистечения во II группе пациентов, оперированных комбинированным способом, превышает почти в 2 раза длительность лимфоистечения при эндоскопических операциях ($p=0,042$, $p<0,05$).

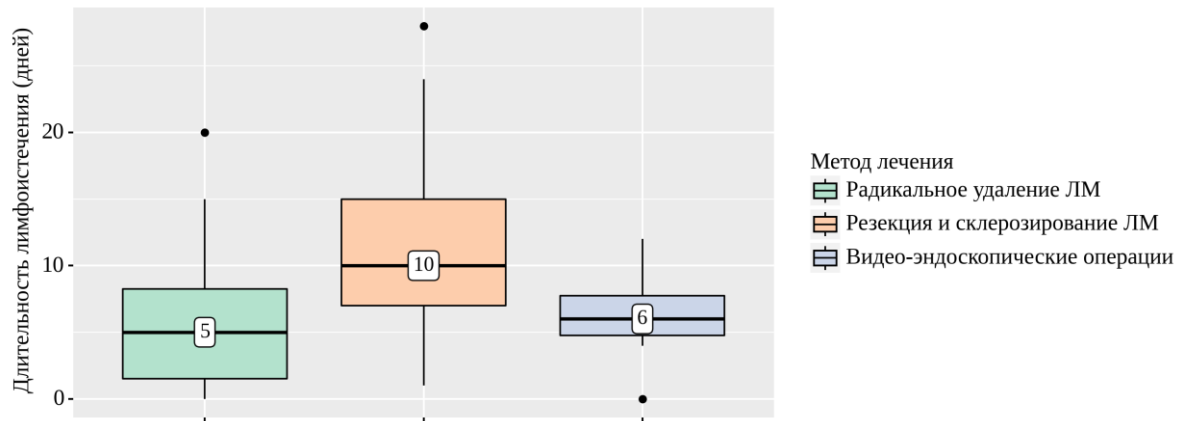


Рисунок 5 – Анализ длительности лимфоистечения в зависимости от метода лечения

Во II группе пациентов средняя длительность лимфоистечения достоверно больше, чем в I и III группах ($p<0,001$).

Во всех трёх изучаемых группах были подсчитаны койко-дни, проведённые пациентами после прекращения лимфоистечения, и удаления дренажей из послеоперационной раны. Этот период можно охарактеризовать как время заживления (эпителизации) раны после удаления дренажа.

При сравнении койко-дней после лимфоистечения в зависимости от метода лечения, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,452$). (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Таким образом, из таблицы следует, что продолжительность периода стационарного лечения пациентов I, II и III группы после прекращения лимфоистечения практически одинаковая, различия статистически не значимы ($p>0,05$).

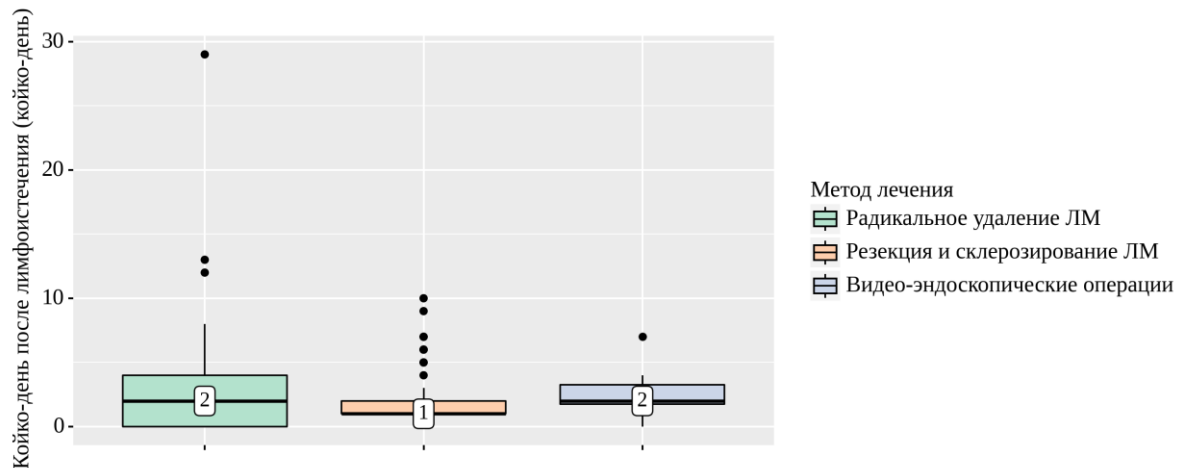


Рисунок 6 – Анализ койко-дней после лимфоистечения в зависимости от метода лечения

По данному признаку в сравниваемых группах достоверных различий не выявлено. Как следует из таблицы №24, отмечено достоверное укорочение всего послеоперационного стационарного пребывания пациентов в I-й группе, которым проведено радикальное удаление лимфангиомы, по сравнению со II-й группой пациентов, с достоверностью ($p < 0,001$).

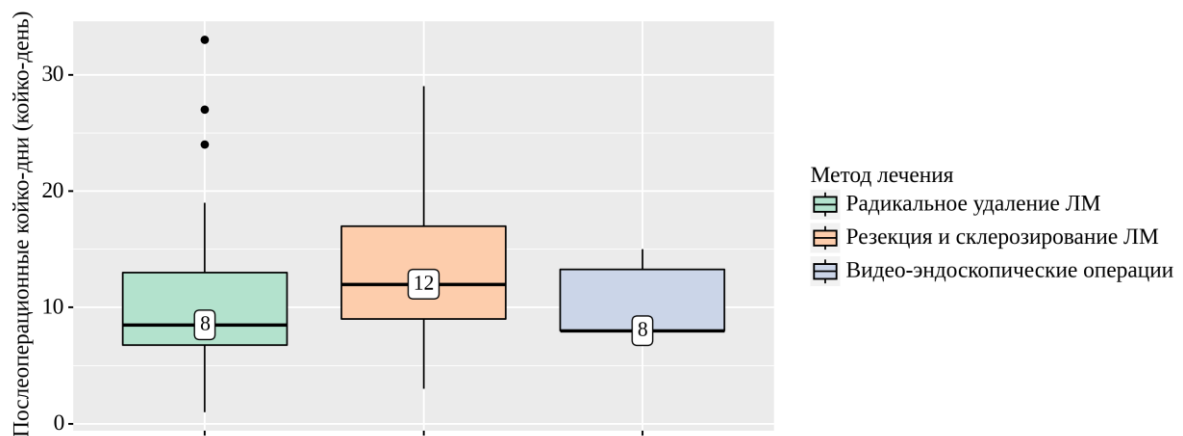


Рисунок 7 – Анализ послеоперационных койко-дней в зависимости от метода лечения

Достоверное снижение длительности послеоперационного периода в I группе пациентов в 1,5 раза, по сравнению со II группой пациентов ($p < 0,001$).

Анализируя полученные данные можно заключить, что радикальность проведённого оперативного вмешательства статистически значимо отражалась на продолжительности лимфореи, послеоперационного периода и общей продолжительности госпитализации ($p < 0,05$).

Клинический пример №1.

Пациент Х. переведён в отделение хирургии детей раннего возраста 03.2019 г. в плановом порядке из перинатального центра на 5 сутки жизни. В третьем триместре беременности у плода диагностировано объёмное кистозное образование в области грудной клетки справа. Решением перинатального консилиума беременность была пролонгирована. После рождения у ребёнка при осмотре отмечалось объёмное образование мягко-эластичной консистенции на боковой поверхности грудной клетки справа, размерами около 50х40х20 мм. (Рисунок 8). По данным УЗИ при сканировании области видимой деформации на глубине 2,8 мм о поверхности кожи визуализировалось отграниченное жидкостное гипоэхогенное аваскулярное скопление 51х20х40 мм, без достоверной связи с органами грудной полости. По данным РКТ – гиподенсивное образование овальной формы, не накапливающее контраст, располагалось в наружных мягких тканях вдоль боковой поверхности грудной клетки справа, в грудную полость не распространялось. Размеры образования 20х41х47 мм (рисунок 9). На основании клинической картины, данных проведённого обследования выставлен диагноз – Лимфангиома правой подмышечной области и боковой поверхности тела. Определена лечебная тактика: оперативное лечение в плановом порядке после предоперационной подготовки – удаление лимфангиомы с использованием видео-эндоскопического оборудования. Выполнено одномоментное оперативное вмешательство по разработанному запатентованному способу. Под интубационным наркозом после маркировки границ образования на коже и обработки операционного поля стандартным способом, произведено отграничение путем сосбаривания эластичными давящими лейкопластырными стяжками по периферии на коже, на 1 см отступя от границ проекции лимфангиомы (рисунок 11). После разреза кожи 3,5 мм и введения троакара создали искусственное малое рабочее пространство в подкожно-жировой клетчатке путем нагнетания газа CO₂ до

давления 6 мм рт.ст. со скоростью потока 7 л/мин для пневмодиссекции мягких тканей окружающих лимфангиому в пределах подкожно-жировой клетчатки. После этого установили камеру и под визуальным контролем 2 эндоскопических инструмента (рисунок 10) произвели выделение лимфангиомы из мягких тканей с сохранением её структуры, затем опорожнение лимфангиомы и извлечение её оболочек через один из разрезов для эндоскопических инструментов. В ложе образования установили трубчатый дренаж через нижний троакар, фиксировали его к коже узловым швом. После извлечения троакаров из подкожно-жировой клетчатки раны ушили и наложили давящую повязку на кожу послеоперационной области (Рисунок 11). Послеоперационный период протекал без осложнений, выполнялись ежедневные перевязки послеоперационных ран. На 5-е сутки послеоперационного периода удален трубчатый дренаж. На 10-е сутки после операции проведено контрольное УЗИ, жидкостных скоплений не обнаружено. Раны зажили первичным натяжением, сняты швы, ребёнок выписан домой в удовлетворительном состоянии. Контрольный осмотр через 1 мес. и 3 мес. - признаков лимфангиомы нет.



Рисунок 8. ЛМ правой подмышечной области и боковой поверхности грудной клетки, обозначены границы.



а



б

Рисунок 9 (а,б) – РКТ ребёнка с ЛМ боковой поверхности грудной клетки.

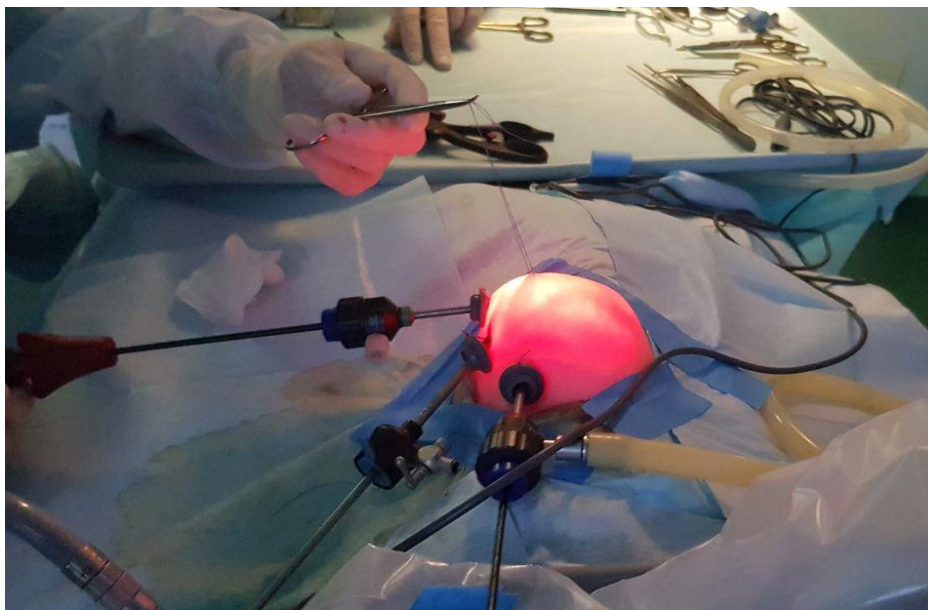


Рисунок 10. Вид операционного поля, установлены троакары. Операция у новорождённого ребёнка (возраст 10 дней).



Рисунок 11. Пациент после видео-эндоскопического удаления ЛМ. Внешний вид послеоперационной раны с дренажной трубкой.

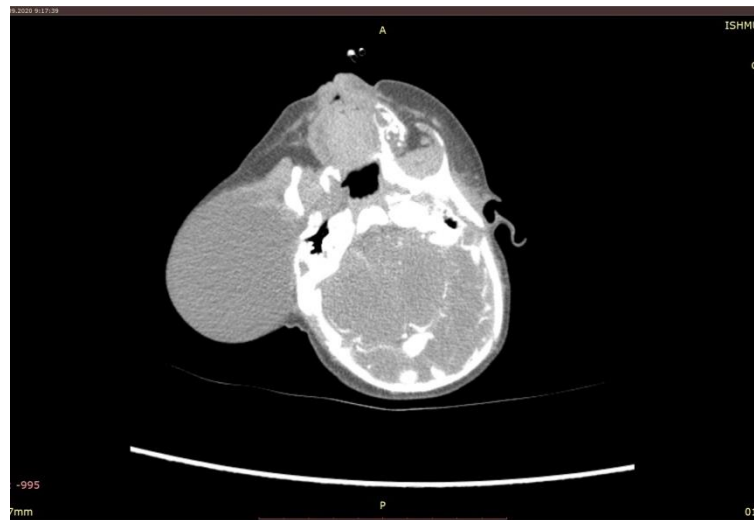
Клинический пример №2.

Пациентка И., 7 дней жизни, поступила в отделение хирургии детей раннего возраста 01.09.2020 г. в плановом порядке с антенатально диагностированным объёмным образованием шеи справа. St.localis: На боковой поверхности шеи справа определялось объёмное образование жидкостной консистенции, многокамерное, размером 17x10 см.

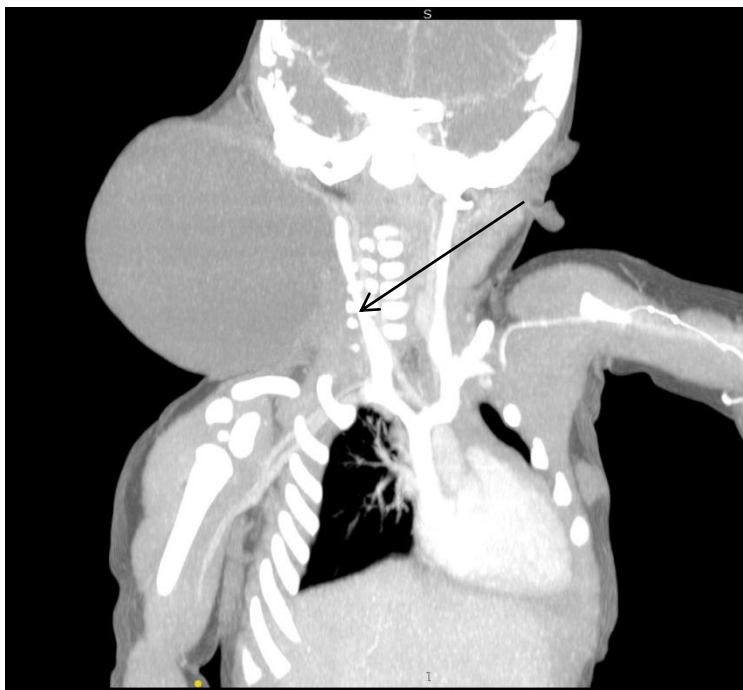
Кожные покровы над образованием не изменены, через них просвечивает голубоватого оттенка содержимое, положительный симптом зыбления. (рисунки 12,13).



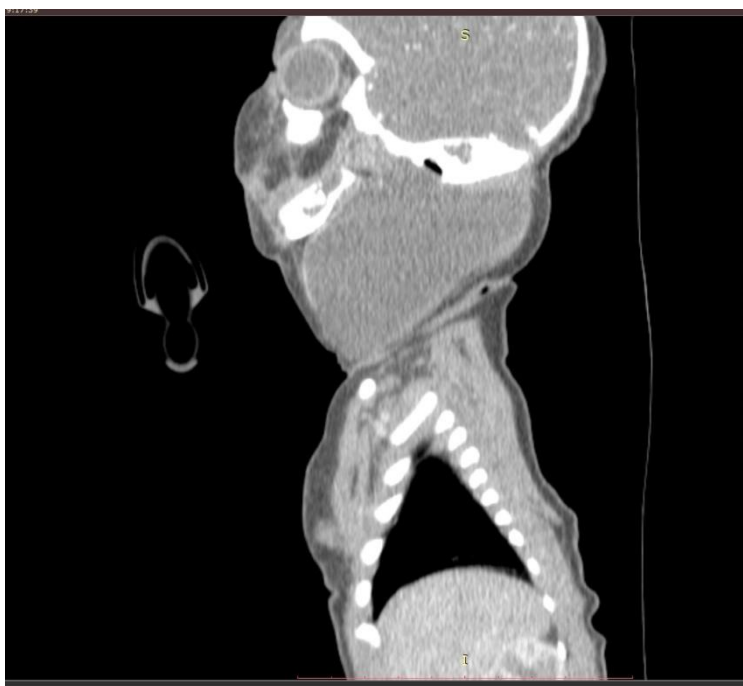
Рисунки 12,13. Внешний вид новорождённого пациента до операции. Лимфангиома шеи справа, обозначены границы.



a)



б



в

Рисунок 14 (а,б,в) – РКТ тканей головы, шеи и грудной клетки с внутривенным контрастированием.

а) Аксиальная проекция

б) Коронарная проекция

в) Сагиттальная проекция

В толще мягких тканей шеи справа от околоушной области с распространением до надключичной области определяется однородное объёмное образование 58х68х88 мм, с ровными относительно чёткими контурами, при контрастном усилении не накапливает контраст. Образование полностью перекрывает правый наружный слуховой проход, оттесняет влево ротоглотку, гортань, магистральные сосуды шеи, интимно прилежит к правой доле щитовидной железы, к внутренней поверхности тела нижнечелюстной кости справа, без достоверных признаков инвазии. Сосуды медиального треугольника шеи: *a.carotis communis*, *v.jugularis interna* (отмечены стрелкой) (рисунок 14 б).

После проведённых обследований ребёнок подготовлен к оперативному вмешательству. Операция начата с видео-эндоскопической ревизии. Под общим обезболиванием после обработки операционного поля разрез кожных покровов 4 мм, сделан тоннель в подкожно-жировой клетчатке – установлен троакар, нагнетание СО₂ до 6 мм рт.ст., установлен 2-й троакар - для диссектора. С помощью пневмоприпаровки и диссектора начато выделение лимфангиомы из мягких тканей. Оболочка ЛМ очень тонкая, основание расположено на сосудах сонного треугольника шеи. Ввиду больших размеров образования и особенностей её локализации было принято решение перейти на открытую операцию. Выполнен разрез кожи над объёмным образованием 5 см параллельно нижней челюсти. С помощью диссекции и продолженной пневмоприпаровки тканей обнажена передняя поверхность данного образования, которое представляло собой многокамерную лимфангиому. *M.platysma* была распластана на её передней поверхности. После постепенного выделения образования из окружающих мышечно-фасциальных тканей тупым путем и электрокоагуляцией, с сохранением ветвей шейного сплетения с боковых сторон, образование выведено в рану. Основание лимфангиомы интимно прилегает к *a.carotis communis*, *v.jegularis*

interna, отделено от крупных сосудов и полностью удалено (отправлено на гистологическое исследование) (рисунок 15). Ложе проверено на гемостаз, в полость ложа установлены резиновые дренажи. Восстановлена целостность шейных фасций. Послеоперационная рана ушита послойно до дренажа. Асептическая повязка.



Рисунок 15. Макропрепарат удалённой лимфангиомы больших размеров в области шеи. Патогистологическое заключение – лимфангиома.

При пункции образования получена прозрачная желтоватая жидкость, по цвету сходная с лимфой. В проведённом биохимическом исследовании пунктата содержание общего белка составило 37,4 г/л, триглицеридов - 0,27 ммоль/л, β -липопротеидов – 610,0 мкмоль/л, ЛПНП/ЛПВП – 0,61/0,48 ммоль/л, альбумин – 32,9 г/л, липаза – 3,4 Ед/л. При микроскопическом исследовании пунктата получены лейкоциты, единичные эритроциты. Приведённые данные подтверждают диагноз лимфангиомы. Послеоперационный период протекал без осложнений, выполнялись перевязки послеоперационной раны, удаление дренажа проведено на 7 сутки. Рана зажила первичным натяжением. Ребенок выписан домой на 14 сутки после операции.

Таким образом, разработанный лечебно-диагностический подход, включающий арсенал средств, в котором нашлось место стандартным хирургическим способам лечения, был дополнен разработанными высокотехнологичными методами. Применение видео-эндоскопического способа удаления ЛМ показало его рациональность, эффективность и безопасность.

Подводя итог, можно констатировать, что своевременная диагностика, последовательное и адекватное определение индивидуальной лечебной тактики позволяет для каждого пациента выбрать одну из программ ведения, в которых есть место медикаментозному лечению, консервативным мероприятиям и современным малоинвазивным высокотехнологичным вмешательствам. Полученные положительные результаты позволяют констатировать, что необходим индивидуальный подход в выборе тактики лечения лимфангиомы в зависимости от возраста пациента, локализации и морфологической формы поражения. Предложенные способы оперативных вмешательств у пациентов с ЛМ уместны, безопасны и косметически эффективны.

3.6. Склеротерапия. Эксперимент *in vitro*.

Проведена морфологическая характеристика микропрепаратов лимфангиомы и эксперимент *in vitro* по склерозированию резецированной во время операции ткани лимфангиомы. На основании проведённого эксперимента предложен анализируемый вид склеротерапии на фоне ретроспективного и проспективного морфологического исследования с морфометрией (Автандилов Г.Г., 1990, 1999г.) эндотелия ЛМ.

Описание особенностей выполнения экспериментальных исследований приведено в главе «Материалы и методы».

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов лимфангиомы обнаружено значительное разнообразие изменений

эндотелиального покрова под воздействием различных склерозирующих агентов. Воздействие склерозантов характеризовалось изменчивостью концентрации эндотелиоцитов и их ядер, сокращением эндотелия (клетки из плоских превращались в вертикальные – т.н. «вертикализация» эндотелия (мацерация); наблюдались округление, вакуолизация, десквамация эндотелия и воздействие на глубокие подэндотелиальные слои ЛМ.

В каждом препарате мы измеряли показатель толщины эндотелия ЛМ (производили по 25 замеров); в качестве контрольной группы были использованы средние показатели толщины эндотелия необработанной ЛМ этих же пациентов. Всего проведено 5 серий эксперимента. Был проведен сравнительный анализ показателей толщины эндотелия ЛМ в зависимости от воздействия склерозанта/экспозиции.

В таблице 23 приведены показатели толщины эндотелия, полученные в эксперименте по склеротерапии лимфангиомы в условных единицах (Ме- медиана; Q_1 - Q_2 – верхней и нижней квантили; n-общее количество измерений; min- минимальное значение показателя, в у.е.; max- максимальное значение показателя, в у.е.).

Таблица №23

Описательная статистика показателей толщины эндотелия

Показатели (у.е.)	Me	$Q_1 - Q_3$	n	min	max
Контрольная группа (без склерозирования)	19,00	16,00 – 22,00	125	12,00	30,00
йод 3 мин.	25,00	20,00 – 31,00	100	15,00	52,00
йод 5 мин.	28,00	24,75 – 32,25	100	15,00	60,00
спирт 3 мин.	29,00	25,00 – 35,00	100	15,00	62,00
спирт 5 мин.	29,00	25,00 – 34,00	100	16,00	85,00
ТДС3 мин.	27,50	24,75 – 34,00	100	12,00	50,00
ТДС5 мин.	28,00	23,00 – 35,00	100	15,00	90,00
ТДС пена 3 мин.	27,50	22,75 – 34,00	100	15,00	100,00
ТДС пена 5 мин.	27,00	21,50 – 32,00	75	15,00	42,00

блеомицин 3 мин	18,00	13,00 – 20,00	50	10,00	25,00
блеомицин 5 мин	15,00	13,00 – 20,00	50	10,00	27,00

у.е. = 0,00065 мм

Диаграмма показателей толщины эндотелия ЛМ в эксперименте

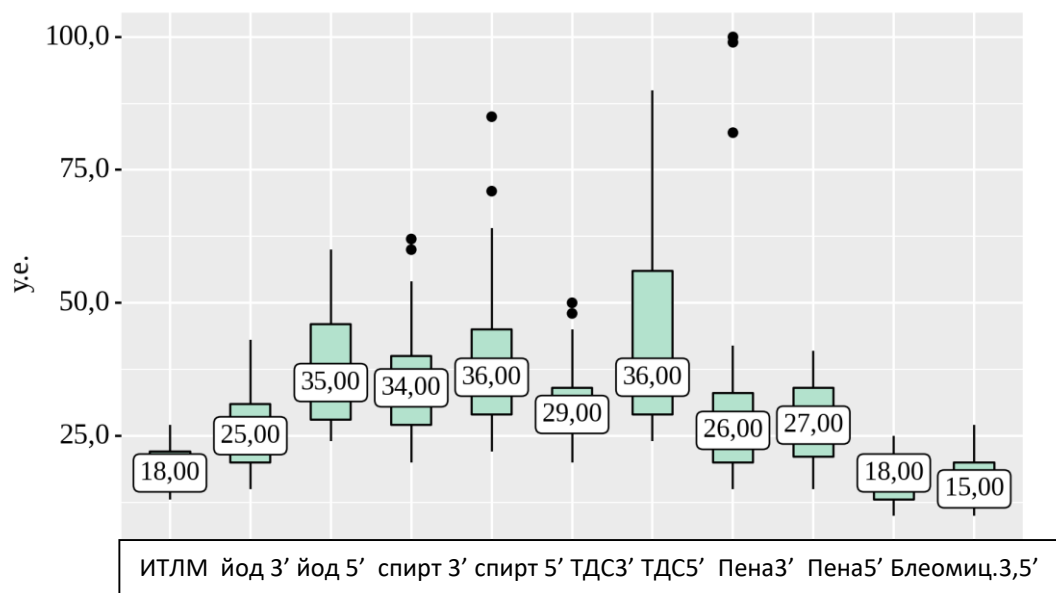


Рисунок 16. Показатели толщины эндотелия ЛМ в эксперименте

3.6.1 Гистологическая характеристика препаратов лимфангиомы

Таблица №24

Патогистологическая характеристика ткани лимфангиомы в эксперименте по склерозированию in vitro.

Склерозирующий агент	Экспозиция/морфологические изменения в стенке лимфангиомы и окружающей ткани
Раствор йода 5% спиртовой	3 мин. Сокращение лимфатических эндотелиальных клеток (ЛЭК). Лимфоидноклеточная инфильтрация. 5мин. Сокращение ЛЭК. Интратканевой отёк. Лимфоидноклеточная инфильтрация. Полнокровие сосудов МЦР.
Этиловый спирт 70%	3 мин. Сокращение ЛЭК. Выраженное скопление лимфоцитов, вокруг сосудов МЦР. Рыхлая соединительная ткань. 5мин. Сокращение ЛЭК более выражено. Частичная десквамация эндотелия. Отёк стромы мягких тканей, окружающих ЛМ. Сосуды МЦР с застойным полнокровием, сладж-феномен.
Тетрадецилсульфат натрия 3% (жидкая форма)	3мин. Сгущение, десквамация эндотелия. 5 мин. Десквамация эндотелия. Отёк стромы, лимфоидноклеточные инфильтраты. Глубокое воздействие на строму.

Тетрадецилсульфат натрия 3% (пенная форма)	3 мин. Полное разрушение эндотелия. 5 мин. Углублённое повреждение с деструкцией эндотелия ЛМ и части стромальных клеток. Появление трансформации коллагеновых волокон в сторону склероза (удлинение, утолщение, формирование пластов).
Блеомицин	3 мин. Неравномерное воздействие на эндотелий: выбухание эндотелиоцитов над базальной мембраной в просвет ЛМ; сокращение базальной мембраны с некоторой её визуализацией. Диапедез эритроцитов. Отёк стромы. 5 мин. Сокращение/спазмирование базальной мембраны более выражено, с контурированными участками базальной мембраны (элемент дистрофии). Эндотелий десквамирован частично (до 22%). Отёк стромы и ишемизация ткани (зияние и запустевание сосудов) - как признак тканевой гипоксии/тканевой ишемии.

Как следует из таблицы № 24 при обработке ткани лимфангиомы различными препаратами, 70% этиловый спирт и тетрадецилсульфат натрия (жидкая и пенная формы) оказывают более сильное воздействие на эндотелий и стромальные элементы. Воздействие на лимфатический эндотелий проявляется, прежде всего, в сокращении эндотелиоцитов, десквамации, и полного слущивания эндотелиального покрова. При этом степень повреждения более выражена при продолжительном 5-тиминутном воздействии.

1) При пятиминутной экспозиции 70% этилового спирта выявлено деструктивное воздействие на эндотелий лимфангиомы, частичная десквамация эндотелия (единичные участки до 10%).

2) При пятиминутной экспозиции жидкой формы тетрадецилсульфата натрия отмечена десквамация до 70-75% поверхности эндотелия и деструктивное воздействие на элементы стромы. Отмечена также трансформация коллагеновых волокон в сторону склероза.

При этом полная десквамация эндотелия при 3-х минутной экспозиции более выражена при обработке пенной формой тетрадецилсульфата натрия (до 90%), что отмечалось в 4-х сериях эксперимента, по сравнению с жидкой формой, при которой отмечалось сгущение эндотелиоцитов и частичная десквамация (до 50% эндотелиального покрова). Под воздействием блеомицина тотальной деструкции эндотелия лимфангиомы в препаратах мы

не отмечали. При 3-х минутной экспозиции эндотелий сохранялся практически до 95-97%, при 5-ти минутном воздействии отмечалась десквамация только части эндотелия (до 22%). Отчётливо обозначалась так называемая «вертикализация» (мацерация) эндотелия. Под действием блеомицина ЛЭК становились набухшими, ядра эндотелиоцитов принимали вертикальную позицию над базальной мембраной; наблюдался отёк, застойное полнокровие в сосудах МЦР, сладж-феномен, признаки тканевой ишемии. Интерстициальный отёк, полнокровие сосудов МЦР, сладж-феномен и диапедез эритроцитов, был характерен после воздействия как спиртовых растворов (5% йода, 70% спирта), так и после обработки ткани 3% тетрадецилсульфатом натрия. Сокращение эндотелия, его десквамация и мукоидное набухание стромы в большей мере были выражены под воздействием жидкой и пенной формы ТДС. Появление в препаратах лимфангиомы выраженных деструктивных изменений (безструктурных участков) было характерно для пенной формы ТДС при 3-х и 5 минутной экспозиции. Наиболее сильные деструктивные изменения эндотелия лимфангиомы и стромы вызывают 70% спирт и ТДС (жидкая и пенная форма) в прямой зависимости от времени их воздействия. При этом необходимо отметить, что пенная форма препарата ТДС позволяет вызывать в тканях лимфангиомы аналогичные деструктивные изменения, как и воздействие 70% спирта и жидкой формы ТДС, но при меньшей экспозиции воздействия.

Таким образом, можно заключить, что 70% этиловый спирт и 3% раствор тетрадецилсульфат натрия обладают более агрессивным воздействием на ткани лимфангиомы, которое находится в прямой зависимости от времени экспозиции. Напротив, действие блеомицина характеризуется более мягким эффектом на ткани лимфангиомы, вероятно, потенцируемым со временем несколькими процедурами склерозирования.

3.6.2 Анализ морфометрических показателей эндотелия

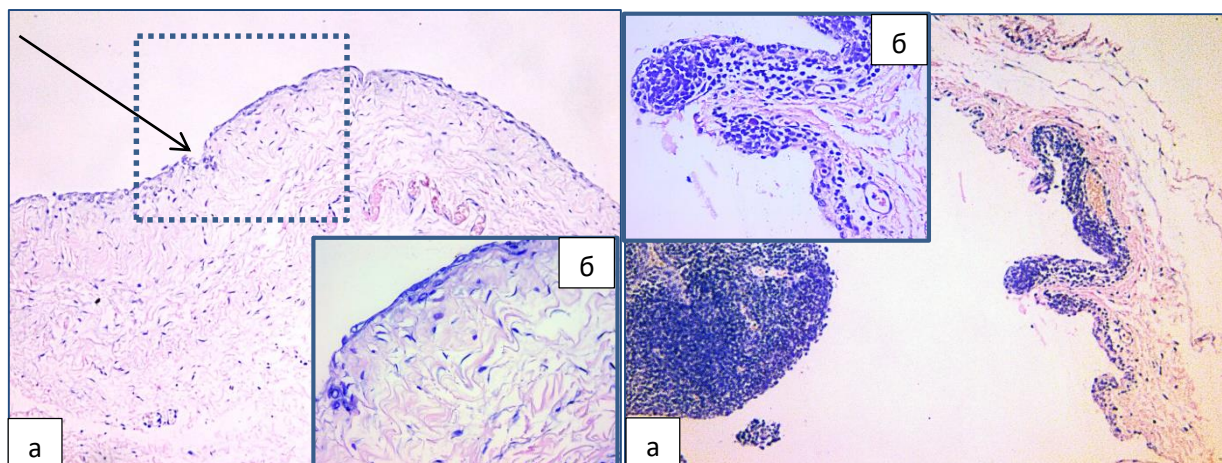


Рисунок №17,18 Результат воздействия 5% йода на эндотелий лимфангиомы, 3 мин. и 5 мин., эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин, х 10. а) микрофотография х10; б) микрофотография х40.

На микрофотографиях отмечена вакуолизация эндотелия, выражен интратканевой отёк (рисунок 17 а,б). Краевое скопление лимфоидноклеточных инфильтратов, полнокровие сосудов МЦР (рисунок 18 а,б).

Таблица № 25

Анализ динамики показателей эндотелия при склерозировании 5% йодом

Этапы наблюдения						р
Контрольная группа (без склерозирования)		Йод, 3 мин.		Йод, 5 мин.		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
19,00 (n=100)	17,00 – 22,00	25,00 (n=100)	20,00 – 31,00	28,00 (n=100)	24,75 – 32,25	< 0,001* Р_{йод 3 мин.} – Контрольная группа (без склерозирования) < 0,001 Р_{йод 5 мин.} – Контрольная группа (без склерозирования) < 0,001 Р_{йод 5 мин.} – йод

						3 мин. = 0,006
--	--	--	--	--	--	----------------

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

У показателей эндотелия отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

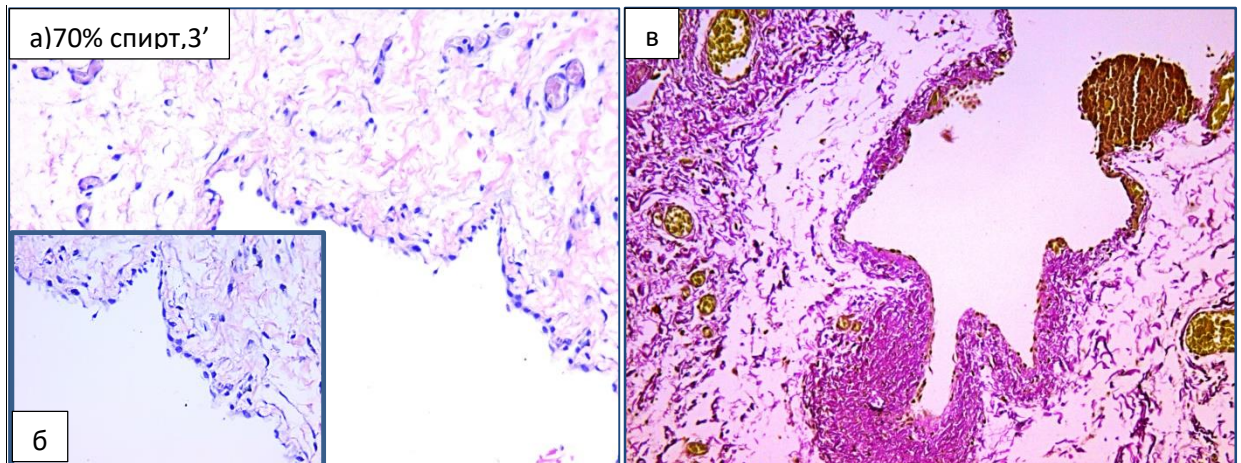


Рисунок №19. Результат воздействия 70% этилового спирта на эндотелий лимфангиомы, 3 мин., эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин. а) микрофотография 10х; б) микрофотография 40х; в) микрофотография 10х. Окраска по Ван-Гизон.

На микрофотографиях отмечается сгущение (сокращение) эндотелиоцитов, мукоидное набухание подэндотелиального слоя, отёк, тенденция к десквамации эндотелия.

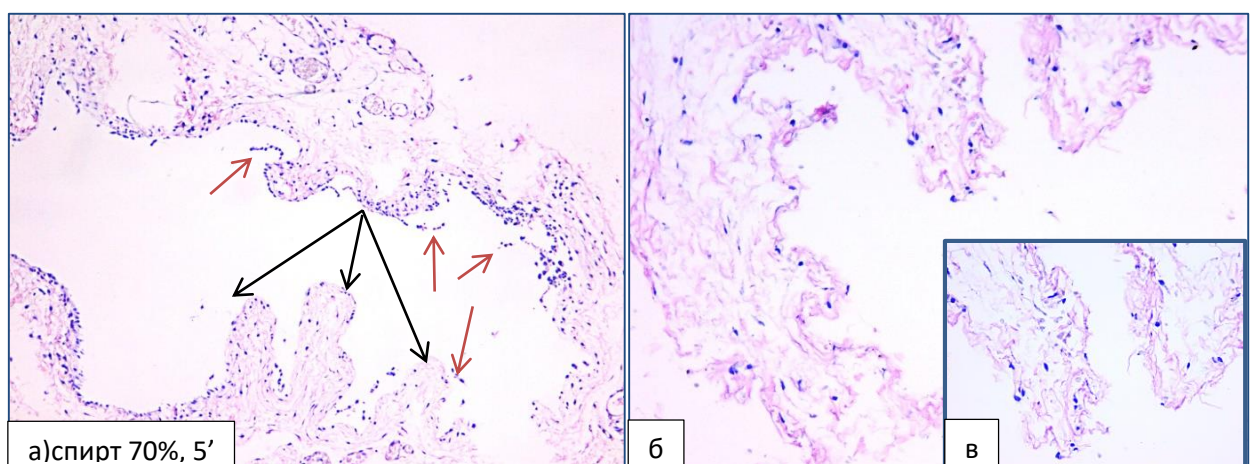


Рисунок №20. Результат воздействия 70% этилового спирта на эндотелий лимфангиомы, 5 мин., эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин. а) микрофотография 10х; б) микрофотография 20х; в) микрофотография 40х.

На микрофотографиях отмечено неравномерное воздействие препарата (рисунок 20 а,б,в): на микрофотографиях б и в продемонстрирована тотальная десквамация эндотелия (до 10%). На микрофотографии а. видно, что на зонах, более выдающихся в полость ЛМ, отмечается тотальная десквамация эндотелия; в других зонах (отмеченных красными стрелками) участки оторвавшегося эндотелия в просвете полости кисты.

Таблица № 26

Анализ динамики показателей эндотелия при склерозировании 70% спиртом

Этапы наблюдения						р
Контрольная группа (без склерозирования)		Спирт, 3 мин.		Спирт, 5 мин.		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
19,00 (n=100)	17,00 – 22,00	29,00 (n=100)	25,00 – 35,00	29,00 (n=100)	25,00 – 34,00	< 0,001* Рспирт 3 мин. – Контрольная группа (без склерозирования) < 0,001 Рспирт 5 мин. – Контрольная группа (без склерозирования) < 0,001

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

Согласно проведённому анализу отмечались статистически значимые изменения показателей эндотелия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

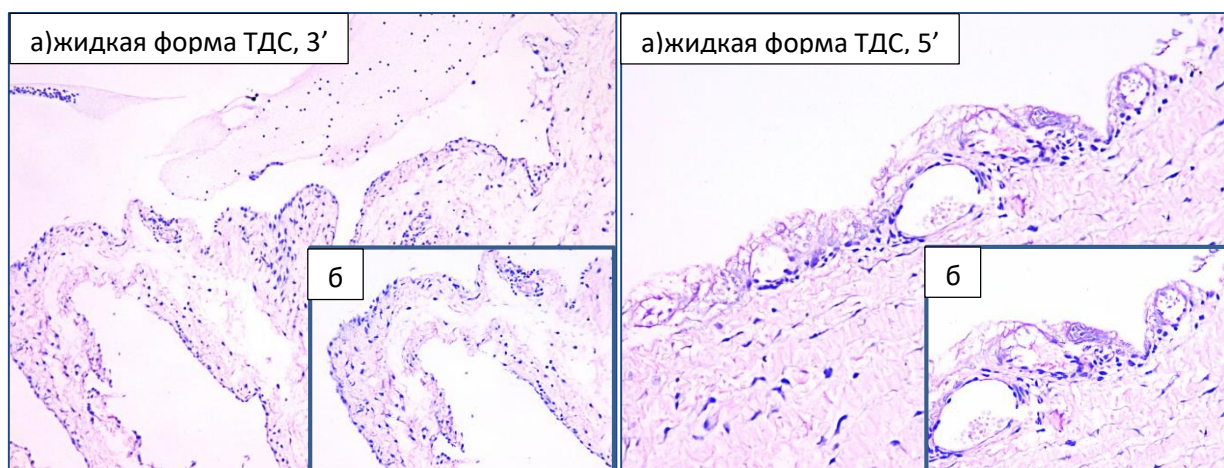


Рисунок №21. Результат воздействия жидкой формы тетрадецилсульфата натрия на эндотелий лимфангиомы, 3 мин., эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин. а) микрофотография x10; б) микрофотография x20.

Рисунок №22. Результат воздействия жидкой формы тетрадецилсульфата натрия на эндотелий лимфангиомы, 5 мин, эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин. а)микрофотография x20; б)микрофотография x40.

На микрофотографии при 3-х минутной экспозиции жидкой формы ТДС отмечается деструкция до 50% поверхности эндотелиального слоя. Лимфогистиоцитарная инфильтрация. Выражен интратканевой отёк. При 5-минутном воздействии жидкой формы ТДС отмечается деструкция до 70-75% эндотелия (элементы вакуолизации вокруг разрушенных эндотелиоцитов) (рисунок 22 а,б). При 5-минутной экспозиции на препарате большего увеличения (рисунок 22 б.) участок лимфангиомы с тотальной десквамацией эндотелия. Выражена вакуолизация клеток, дистрофические процессы идут с разрушением ядер (кариопикноз, кариолизис, кариорексис).

Таблица № 27

Анализ динамики показателей эндотелия при склерозировании жидкой
формой ТДС

Этапы наблюдения						р
Контрольная группа (без склерозирования)		ТДС3 мин.		ТДС5 мин.		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
19,00 (n=100)	17,00 – 22,00	27,50 (n=100)	24,75 – 34,00	28,00 (n=100)	23,00 – 35,00	< 0,001* РТДС3 мин. – Контрольная группа (без склерозирования) < 0,001 РТДС5 мин. – Контрольная группа (без склерозирования) < 0,001

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

Показатели эндотелия после обработки жидким ТДС статистически значимо отличались от показателей контрольной группы необработанной лимфангиомы ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

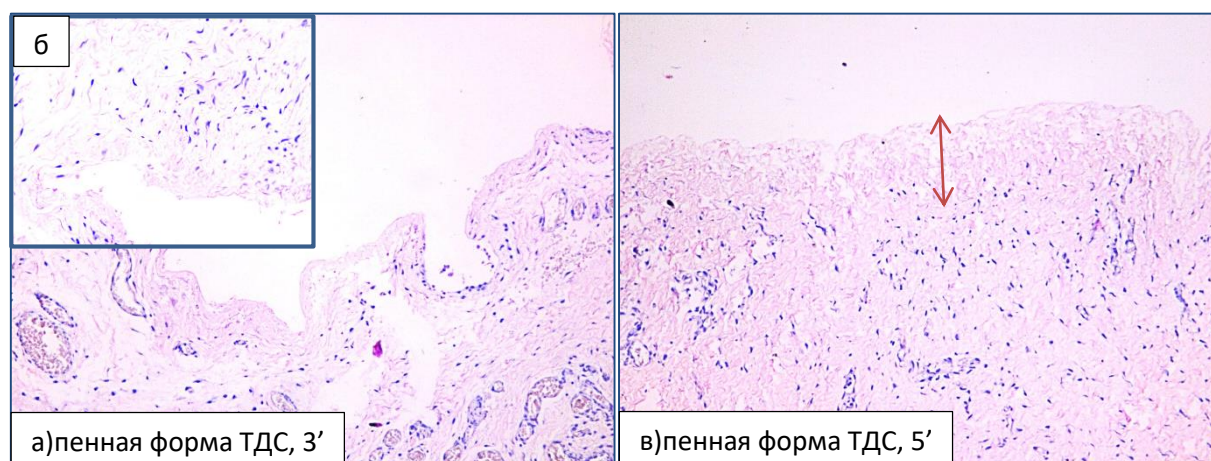


Рисунок №23. Результат воздействия пенной формы тетрадецилсульфата натрия на эндотелий лимфангиомы, 3 мин. и 5 мин, эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин. а) микрофотография 10х; б) микрофотография 20х; в) микрофотография 10х

На микрофотографиях отмечается тотальная десквамация эндотелия. При 5-минутном воздействии выражено углублённое повреждение подэндотелиального слоя с полным разрушением эндотелия и части стромальных клеток (отмечено стрелкой).

Пенная форма препарата ТДС за 3 минуты вызывает в ткани лимфангиомы аналогичное повреждающее действие, как и применение жидкой формы ТДС с экспозицией 5 мин.

Таблица №28

Анализ динамики показателей эндотелия при склерозировании пенной формой ТДС

Этапы наблюдения						р
Контрольная группа (без склерозирования)		ТДС пена 3 мин.		ТДС пена 5 мин.		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
19,00 (n=75)	17,00 – 23,50	27,00 (n=75)	22,00 – 32,50	27,00 (n=75)	21,50 – 32,00	< 0,001* РТДС пена 3 мин. – Контрольная группа (без склерозирования) < 0,001 РТДС пена 5 мин. – Контрольная группа (без склерозирования) < 0,001

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

Анализ показал, что у показателей эндотелия отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

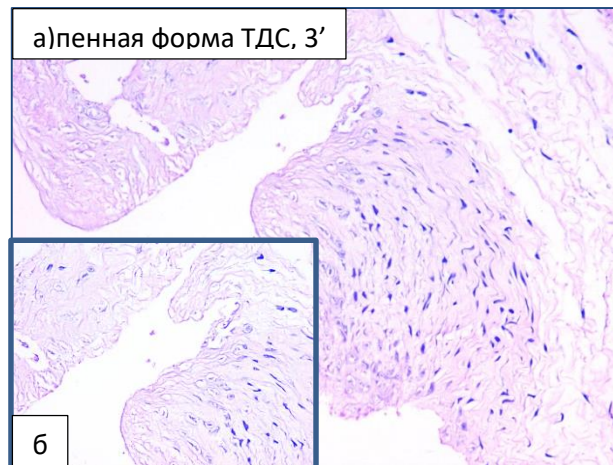


Рисунок №24. Результат воздействия пенной формы ТДС, 3 мин., эксперимент in vitro. Окраска гематоксилин-эозин. а) Микрофотография x20; б) микрофотография x40.

Разрушение эндотелия лимфангиомы до 90% (тотальный кариолизис).

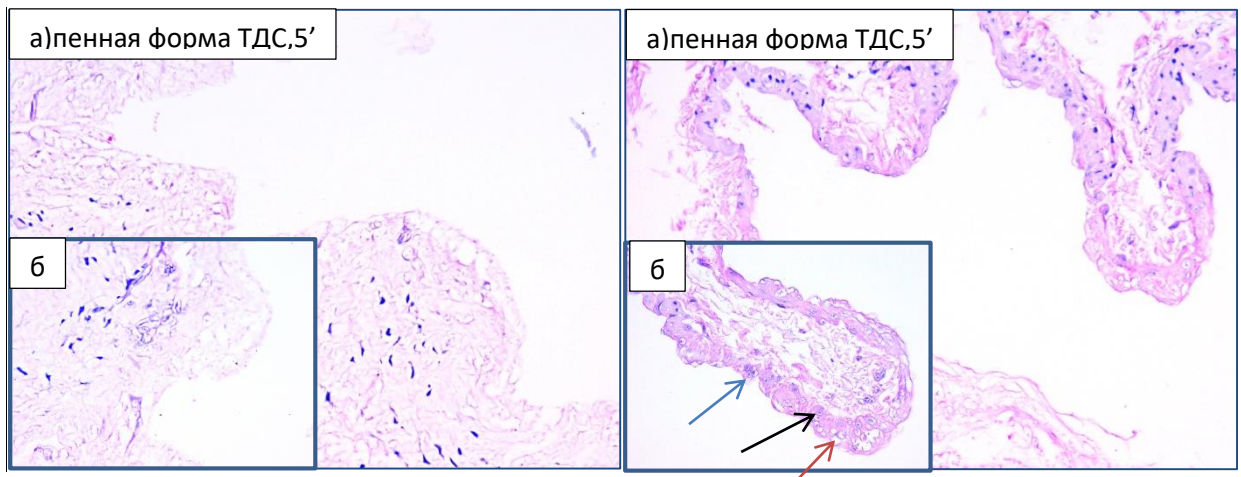


Рис. №25,26. Результат воздействия пенной формы ТДС, экспозиция 5 мин., эксперимент in vitro. Окраска гематоксилин и эозин. а) микрофотография x20; б) микрофотография x40.

Отмечается тотальная десквамация эндотелия (100% разрушенных ЛЭК), разрушение более глубоких (подэндотелиальных) структур соединительной ткани (рисунок 25 а,б). Дистрофические процессы: кариопикноз, кариорексис, кариолизис (отмечены стрелками).

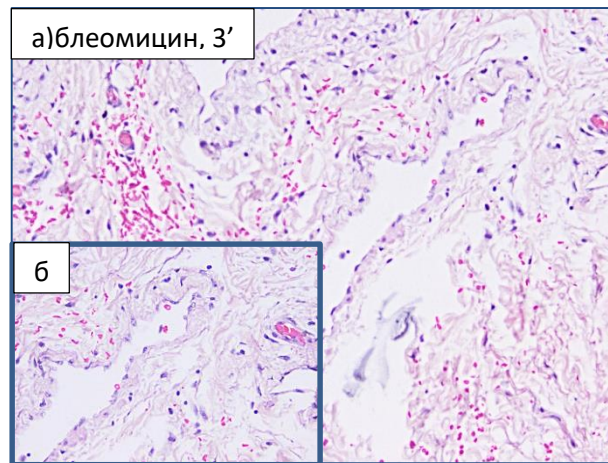


Рисунок № 27.Результата воздействия блеомицина на ткани лимфангиомы, экспозиция 3 мин., эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин. а) микрофотография 20х; б) микрофотография 40х.

Эндотелий на всём протяжении сохранён. Застойное полнокровие в сосудах, сладж-феномен. Умеренный очаговый отёк стромы. Эндотелий неравномерного вида: часть ЛЭК выбухает кнаружи над общим уровнем базальной мембраны.

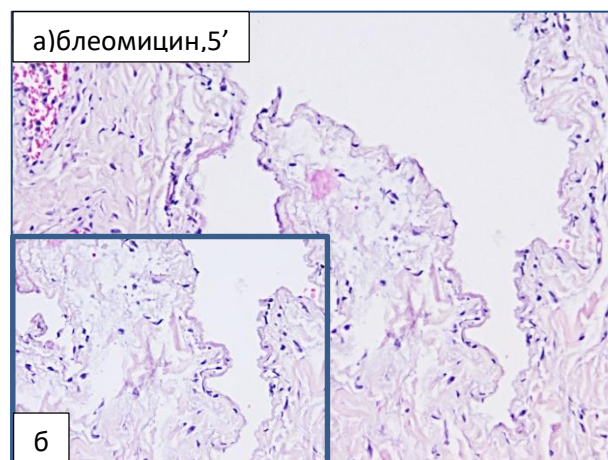


Рисунок № 28.Результата воздействия блеомицина на ткани лимфангиомы, экспозиция 5 мин., эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин. а) микрофотография 20х; б) микрофотография 40х.

На микрофотографиях отмечается спазмирование базальной мембраны, с контурированными участками (элемент дистрофии). Часть эндотелия десквамирована (до 22%). Признаки тканевой гипоксии: отёк стромы, ишемия ткани (зияние и запустевание сосудов МЦР).

Был проведен анализ динамики показателей эндотелия.

Таблица 29

Анализ динамики показателей эндотелия при склерозировании блеомицином

Этапы наблюдения						p
Контрольная группа (без склерозирования)		блеомицин 3 мин		блеомицин 5 мин		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
17,50 (n=50)	15,00 – 20,00	18,00 (n=50)	13,00 – 20,00	15,00 (n=50)	13,00 – 20,00	0,314

В процессе анализа показателей эндотелия не удалось выявить статистически значимых изменений ($p = 0,314$) (используемый метод: критерий Фридмана). Действие блеомицина характеризуется более мягким эффектом на ткани лимфангиомы, вероятно, потенцируемым со временем несколькими процедурами склерозирования. Согласно проведённому эксперименту можно говорить о том, что даже однократное воздействие склерозирующего агента на ткань лимфангиомы вызывает патологический процесс, охватывающий эндотелиальный слой и в ряде случаев стромальные элементы. Патогистологическое изучение препаратов позволило выявить тенденцию к утолщению лимфатического эндотелия (его вакуолизации/мацерации) под воздействием 5% спиртового раствора йода, 70% спирта, жидкой и пенной формы 3% тетрадецилсульфата натрия, а также при увеличении экспозиции их воздействия, и тенденцию к деструкции эндотелиальных клеток при обработке ткани лимфангиомы 3% тетрадецилсульфатом натрия (препарат «Фибро-вейн»). При этом сурфактантные свойства детергента ТДС (дают возможность образовывать пенную форму) являются преимуществом перед другими склерозантами, с возможностью использования такого раствора более низкой концентрации, уменьшения времени экспозиции и, тем самым, снижения риска возможных неблагоприятных реакций.

В настоящее время метод склеротерапии лимфангиом наряду с хирургическим методом лечения широко применяется во всём мире, а в некоторых странах занимает ведущую позицию. Анализ различных

систематических обзоров по склеротерапии приводит к выводу о трудности принятия решения об оптимальном препарате, решающим фактором при выборе между агентами авторы отмечают разницу в частоте осложнений, безопасность, доступность и простоту применения [77]. Использование блеомицина и доксициклина сопряжено с более высоким риском побочных эффектов, противопоказаниями, оказываемым токсическим воздействием на лёгочную и нервную ткани, особенно в детском возрасте [87]. Использование пицибанила ограничено его доступностью на территории Российской Федерации, ценой. При этом положительные результаты склеротерапии не всегда сохраняются в течение длительного времени, нередко пациенты страдают остаточным процессом, требуется несколько сеансов склеротерапии.

В нашей клинике за анализируемый период времени в лечении лимфангиом преобладала активная хирургическая тактика, а склерозирование применялось дополнительно в анатомически сложных для полного удаления случаях ЛМ, и для обработки остаточных полостей. Вместе с тем, проведённый анализ лечения показал достаточно неплохие результаты (11,1 % рецидивов после оперативных вмешательств, 12,3% рецидивов в случае комбинированного лечения (резекции лимфангиомы и склерозирования)), что согласуется с известными исследованиями [68, 75]. При склерозировании полости ЛМ 70% спиртом и 5% раствором йода у наших пациентов никаких осложнений выявлено не было, что также согласуется с литературными данными [77, 141, 144]. Проведённый анализ лечения детей с ЛМ свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода в лечении различных морфологических форм ЛМ, применяя весь спектр имеющихся на сегодняшний день возможностей и технологий [77]. Удаление неинвазивных локализованных ЛМ, в том числе, и поверхностной локализации может осуществляться видео-эндоскопическим способом.

3.5. Алгоритм хирургической тактики

Все вышеизложенное позволило дополнить алгоритм хирургической тактики в нашей клинике, путём введения радикальных видео-эндоскопических операций; в ситуациях сложного анатомо-топографического расположения и невозможности радикального иссечения лимфангиом применение частичных резекций с комбинацией введения склерозирующих агентов оптимальной экспозиции с целью профилактики рецидива.

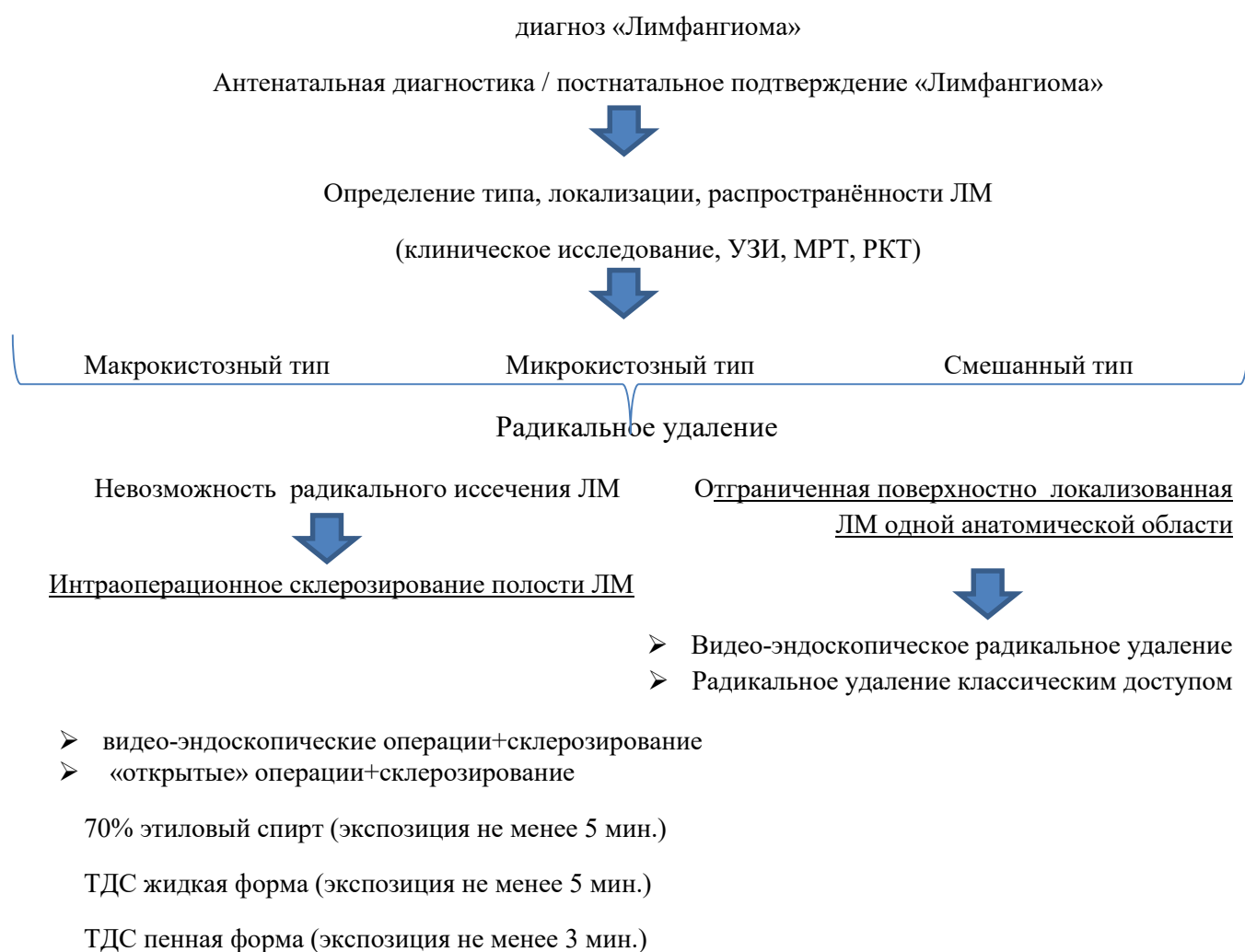


Рисунок 29. Алгоритм хирургической тактики при диагностике лимфангиомы.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В практической медицине лечение лимфангиом представляет собой актуальную проблему, требующую мультидисциплинарного подхода.

Врождённый характер патологии, отсутствие специфической локализации лимфангиом и конкретного возраста клинической манифестации образования делают стратегически сложным выбор метода и срока лечения в каждом конкретном случае её выявления [78,206]. Двойственная природа образования, сложность диагностики лимфангиом, отсутствие единого алгоритма в тактике ведения, высокая частота рецидивов после операций, выводят проблему лечения лимфангиом в ряд социально значимых.

Этиопатогенез развития лимфангиом до настоящего времени объясняется двумя теориями: истинным неопластическим процессом и пороком развития лимфатических сосудов. Большинство исследователей в настоящее время склоняется к представлению лимфангиомы как лимфатической мальформации. Патогенез которой объясняется нарушением сообщения первичных лимфатических мешков с венозной системой на одном из этапов эмбрионального развития лимфатической системы и контролируется специфическими факторами роста эндотелия сосудов VEGF и их рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью [13, 36, 149, 157, 172]. Частота встречаемости по данным разных авторов варьирует от 1:1000 до 1:16000 новорождённых [151].

В диагностике лимфангиом как врождённой патологии в настоящее время прослеживается тенденция раннего выявления при проведении скринингового УЗИ беременных. Возможность антенатального выявления лимфангиом при УЗИ-обследовании плода, на ранних сроках беременности (как первый этап диагностики), и проведение в последующем перинатального консилиума являются неотъемлемыми этапами будущей лечебно-диагностической программы. Это в свою очередь позволяет подготовить будущих родителей к предстоящему лечебному или

оперативному этапу данной патологии. В постнатальной программе диагностики традиционными методами являются УЗИ и МРТ, РКТ.

В отечественной и зарубежной литературе широко освещены различные методики хирургического лечения лимфангиом, методы аспирации, дренирования, чрезкожной склеротерапии, комбинированные способы лечения лимфангиом: сочетание хирургии со склерозированием, СВЧ-терапией, лазерокоагуляция [56, 101, 165]. Тем не менее в детской хирургической практике в нашей стране укоренился подход традиционных оперативных вмешательств с одноэтапным радикальным удалением лимфангиомы, при локализации в двух и более анатомических областях - многоэтапным [57, 5, 18, 52, 31, 19, 25]. Применяется способ лечения, который заключается в иссечении лимфангиомы в пределах неизмененных тканей, доступом является проекционный разрез кожи над образованием [20]. Недостатком данного метода является травматичность операции и большой косметический дефект мягких тканей. Известен метод пункции и декомпрессии полости лимфангиомы с последующим её дренированием, однако при этом не осуществляется удаления образования, что ведёт к рецидиву [20]. Метод обладает преимуществом при макрокистозных формах, в неотложных случаях для быстрой декомпрессии лимфангиомных кист, дополняется введением склерозирующих веществ [52,53]. Стратегия малоинвазивной чрезкожной склеротерапии занимает приоритетное направление в челюстно-лицевой хирургии, при шейно-лицевой локализации ЛМ. Но нередко положительный результат склерозирование достигается только многоэтапными сеансами, от 1 до 10 [80, 214, 72, 113]. При устойчивых к склерозированию поражениях устанавливаются показания к хирургической резекции [214].

Сохраняется высокая частота рецидивов после хирургического лечения лимфангиом, в диапазоне от 0% до 25% после полного удаления и от 35% до 100% после частичной резекции [52,138]. Также существуют мнения специалистов о причине рецидивов вследствие скопления экссудативной

жидкости, неадекватной аспирации и «разлипания» стенок лимфангиомной кисты [53]. Не до конца решёнными остаются вопросы выбора способа лечения (операции или склеротерапии), возраста пациента, используемых склерозирующих агентов, что определяет актуальность этой проблемы и необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Нами предложены практические рекомендации по лечению лимфангиом у детей, в том числе у новорождённых, исходя из существующих и вновь внедряемых минимально инвазивных хирургических способов, дополнен алгоритм хирургической тактики. Мы провели исследование, направленное на обоснование эффективности применяемых ранее методов лечения и предложенных вновь. Приступая к работе, мы поставили перед собой следующую цель: улучшение результатов лечения детей с лимфангиомами путём внедрения новых способов хирургического лечения и совершенствования методики склеротерапии.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный и проспективный анализ лечения лимфангиом в Детской республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан за 20 лет.
2. Разработать и внедрить новый способ лечения лимфангиом у детей с использованием видео-эндоскопического оборудования.
3. Провести сравнительную оценку вероятности рецидива заболевания при применении различных методов хирургического лечения лимфангиом у детей.
4. В эксперименте обосновать применение склерозирующих агентов (в том числе пенной формы) для лечения лимфангиомы и провести морфологическое исследование с морфометрией эндотелиальной выстилки лимфангиомы.

В работе представлен анализ результатов диагностики и хирургического лечения 150 больных с лимфангиомами в возрасте от 0 до 16 лет, средний возраст составил 38 месяцев (Me=38 (13-67)). Мальчиков - 83 (55,3%), девочек 67 (44,7%). Наибольшее количество пациентов обратились в клинику в возрастном периоде с 1-3-х лет – 36 наблюдений (24%), и в возрастном периоде с 3-х до 7 лет – 53 наблюдения (35,3%). Число пациентов грудного возраста составило 25 наблюдений (16,7%). Новорождённых детей было 9 (6,0%). Все пациенты были обследованы по единому последовательному алгоритму, включающему проведение УЗИ с ЦДК, РКТ, при необходимости МРТ, гистологического исследования резецированной ткани лимфангиомы. Размер ЛМ широко варьировал от нескольких миллиметров до 20 см (5 мм-200мм). Распределение пациентов по типу лимфатической мальформации согласно классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA, 2018) было следующим: макрокистозная форма у 67 пациентов (44,67%), микрокистозная форма – у 28 (18,67%), смешанная у 55 (36,66%). В наших наблюдениях лимфангиома наиболее часто локализовалась в области шеи (у 50% пациентов), в области грудной клетки (26% пациентов) и в области конечностей (у 30% пациентов). С целью проведения ретроспективного и проспективного анализа лечения лимфангиом пациенты были подразделены на группы по виду проведённого оперативного вмешательства: I группа – 72 пациента (48%), II группа – 70 пациентов (46,7%), III группа – 8 пациентов (5,3%). В I группе 72 пациентам (48%) проведено радикальное иссечение лимфангиомы. При поверхностной локализации хирургический доступ к патологической ткани осуществлялся проекционным разрезом кожи над образованием. Проводилось полное иссечение лимфангиомы из окружающих тканей, дренирование ложа лимфангиомы силиконовой трубкой-дренажом. Пациентам II группы (70 детей - 46,7%) проведено комбинированное лечение с применением дополнительного склерозирования полости лимфангиомы 70% этиловым спиртом и 5% спиртовым раствором йода после её неполной резекции. Таким

способом пролечены пациенты со сложным анатомическим расположением лимфангиомы и невозможность её полного одномоментного и радикального удаления. В III группе 8 пациентов (5,3%) оперированы видео-эндоскопическим способом.

В данной работе впервые был осуществлён способ лечения лимфангиом мягких тканей у детей, включающий применение видео-эндоскопического оборудования, отличающийся тем, что выполняли три разреза кожи по 3,5-4 мм и полное выделение лимфангиомы из окружающих тканей с использованием эндоскопических инструментов: трёх троакаров (№3,2; 3,2; 3,5 мм), эндоскопа, диссектора, окончательного зажима. После разреза кожи и установки первого троакара в подкожно-жировой клетчатке создавали искусственное малое рабочее пространство путем постепенного нагнетания газа CO₂ до давления 5-6 мм рт.ст. со скоростью потока 7 л/мин, осуществляли пневмодиссекцию мягких тканей, окружающих лимфангиому в пределах подкожно-жировой клетчатки, заранее отграниченной путем сосбаривания эластичными давящими лейкопластырными стяжками по периферии на коже, на 1 см отступя от границ проекции лимфангиомы, после чего вводили камеру и под визуальным контролем устанавливали эндоскопические инструменты; таким путём осуществляли выделение лимфангиомы из мягких тканей с сохранением её структуры, после полного выделения и опорожнения лимфангиому извлекали через один из разрезов для эндоскопических инструментов, в её ложе устанавливали трубчатый дренаж через нижний троакар. Подобного способа лечения лимфангиом в работах, посвящённых данной патологии нам не встретилось.

В настоящее время нет сомнений, что наличие лимфангиомы является показанием к хирургическому лечению. В литературе описывается множество вариантов её лечения: применяемых как отдельным способом, так и в сочетании с другими методами (СВЧ – терапия, лазерная терапия, склерозирование, электрокоагуляция) [52, 56, 48, 49, 50, 25,20]. Тем не менее, лечение лимфангиом традиционным классическим доступом считаем

целесообразным не во всех случаях, современная хирургическая тактика должна находиться в тренде малой инвазивности, но при этом высокой эффективности и косметичности. Эффективными и безопасными высокотехнологичными способами лечения лимфангиом являются операции по удалению лимфангиом висцеральной локализации с использованием видео-эндоскопического оборудования [60, 50, 7]. Малоинвазивные доступы при лимфангиомах висцеральной локализации активно применяются в абдоминальной и торакальной хирургии начиная с 2000 годов [55, 60, 50, 51, 7]. Во время лапароскопических операций при локализациях лимфангиом в брыжейке, стенке кишечника, сальнике, диафрагме, хирург манипулирует в полости, ограниченной брюшной стенкой и поддерживаемой карбоксиперитонеумом. В торакальной хирургии рабочее пространство, ограниченное рёберно-диафрагмальным каркасом, поддерживается карбокситораксом. При больших размерах кистозных полостей ЛМ рабочее пространство может быть увеличено путём пункции и аспирации содержимого образования, возможен переход на видео-ассистированный вариант операции [60, 7, 50, 55]. Операции на роботизированном комплексе Da-Vinci обеспечивают максимальный эффект удаления образований сложной анатомической локализации, в том числе забрюшинных лимфангиом, что обеспечивается прецизионной работой в малом анатомическом пространстве вблизи магистральных сосудов и органов [28]. Перечисленные оперативные вмешательства обладают преимуществом малой травматичности, доступной визуализацией, хорошим косметическим эффектом, перед «традиционными» открытыми вмешательствами. Однако вопрос выбора доступа и объёма операции в каждом конкретном случае требует осторожного и продуманного решения, в зависимости от локализации, типа и распространённости ЛМ.

В проведённом исследовании была выполнена задача по внедрению в детскую хирургическую практику нового способа лечения лимфангиом мягких тканей с помощью видео-эндоскопического оборудования.

Разработанный способ позволяет проводить радикальное удаление ЛМ мягких тканей поверхностной локализации и существенно отличается от предложенных за последние 10 лет отечественными специалистами способов лечения лимфангиом [40, 41, 42]. В первую очередь радикальностью удаления лимфангиомы, техническим исполнением и конечным результатом лечения. Показаниями к проведению удаления лимфангиом мягких тканей видео-эндоскопическим способом были следующие диагностические данные: по УЗИ – отграниченное образование с чёткими ровными контурами, жидкостным содержимым без активного кровотока при ЦДК; по РКТ – объёмное, одно- или многокамерное, отграниченное в мягких тканях образование без диффузного интратканевого роста и интимного переплетения с сосудисто-нервными структурами, не превышающее 10 см в диаметре. Технологической особенностью проведения операции, отличающей этот способ от других, является создание искусственного малого рабочего пространства в мягких тканях путём нагнетания газа CO₂, и создание возможности для манипулирования эндоскопическими инструментами, с помощью которых осуществляется полное выделение и удаление лимфангиомы из окружающих тканей. Особенностью наиболее близкого технического решения является комбинированная со склерозированием операция, когда под контролем ультразвукового сканирования в полость лимфангиомы устанавливают эндоскопическую трубку-видеокамеру и инструмент-манипулятор. С помощью манипулятора осуществляется разрушение внутренних перегородок в просвете полости лимфатической кисты под видео- и УЗИ- контролем, аспирация содержимого с последующим склерозированием [40]. Однако такой способ является предпочтительным и продуктивным при макрокистозных многокамерных формах ЛМ, но при этом не достигается радикального удаления образования, в послеоперационном периоде требуется неоднократное введение склерозантов, а сохраняющаяся остаточная ткань лимфангиомы может служить источником будущего рецидива.

Предложенный ранее отечественными авторами способ ишемизации лимфангиом направлен скорее на остановку экспрессивного роста лимфангиомы путём потенцирования эффекта окклюзии и ишемии в тканях челюстно-лицевой области (имеющей особенности иннервации, васкуляризации, развитую лимфатическую сеть); в отличие от предложенного нами способа лечения не приводит к полному излечению. Способ направлен на предупреждение избыточного разрастания в критических зонах для последующего безопасного хирургического иссечения и достижения эстетического эффекта в челюстно-лицевой области [41].

Задачей способа лечения лимфангиом в период ремиссии, предложенного ранее челюстно-лицевыми хирургами, является профилактика повторных воспалений в тканях лимфангиомы, улучшающих и продлевающих период ремиссии, но никак не полного излечения от лимфангиомы. Способ направлен на комплексный иммунокорректирующий эффект и предполагает приём индукторов интерферона и метаболических корректоров в профилактических дозах под контролем иммунограммы с целью удлинения периода ремиссии [42].

Таким образом, согласно литературному обзору запатентованных в последнем десятилетии способов лечения лимфангиом, предложенный нами способ радикального удаления лимфангиом видео-эндоскопическим доступом, обладает рядом преимуществ: малой травматичностью, доступной визуализацией, хорошим косметическим эффектом; позволяет в 2 раза сократить время лимфоистечения, сократить сроки послеоперационного периода.

По результатам работы Чепурного Г.И., Дорвло Т. и соавторов (2009), разработанный в эксперименте способ механической и химической деструкции лимфангиоматозной ткани, показал на практике свою эффективность и позволил исключить рецидивы лимфангиом по результатам 4-летнего наблюдения пациентов. Авторы провели сравнительный анализ

лечения 74 детей с лимфангиомами различных локализаций [19, 63]. Способ заключался в соскабливании внутренней выстилки сосудистого образования с последующей обработкой 96% спиртом и морфологическим исследованием стенки вены на 7,14,28 сутки после воздействия, эксперимент был проведён на *v.jugularis interna* кроликов и в последующем применён на практике. Поэтапное удаление наружных лимфангиом больших размеров и распространяющихся на несколько анатомических областей с соскабливанием и обработкой 96% спиртом оставляемой лимфангиоматозной ткани способствовали получению хороших отдалённых результатов, исключая рецидивы образований. Авторами предлагается избирательный и поэтапный подход хирургической тактики в отношении лимфангиом различных локализаций. Так, в частности при удалении не распространяющейся на другие области ЛМ шейной локализации одноэтапное радикальное вмешательство. Удаление лимфангиом шейно-подмышечно-грудной локализации в 3 этапа с интервалом 4-7 дней из трёх доступов. В анализе работы отмечается, что при распространении на ЛМ на подчелюстную область и попытке её радикального одномоментного удаления, наблюдались рецидивы, риск повреждения нижних ветвей лицевого нерва. Предлагается двухэтапное оперативное вмешательство с дополнительной обработкой остающейся лимфангиоматозной ткани и тщательного скелетирования ветвей лицевого нерва, для профилактики возможных инвалидизирующих осложнений [19].

В своей работе мы провели анализ всех рецидивных случаев лимфангиом в группах пациентов, сравнивая группы по количеству рецидивов, времени возникновения процесса от начала лечения, локализации лимфангиомы, и зависимости от вида проведённого оперативного вмешательства. В наших наблюдениях рецидивирующий процесс отмечался у 29 пациентов, что составило 19,3% от числа всех пролеченных больных с лимфангиомами: за исследуемые 20 лет рецидивирующий процесс отмечался у 21 пациента (14%), 8 пациентов поступили из других учреждений или были

первично оперированы ранее изучаемого промежутка времени. Эти результаты соотносятся с опубликованными данными Alqahtani, A. (1999), Ardiçlı, B. (2016), Bajaj, Y. C. (2011), Поляева Ю.А. (2011), в которых рецидивирующий процесс после оперативного вмешательства отмечался в 17%-29% случаев [71, 72, 73, 52, 53] и систематического обзора Kalwani, N. M. (2021) [138].

При анализе литературных данных большинство сообщений о лечении ЛМ основано на небольших сериях одноцентровых исследований. Мало исследований, сравнивающих различные способы хирургического лечения, в том числе дополненные склерозированием. В проведённом литературном обзоре нам встретилось всего одно исследование, охватывающее продолжительный 25-летний опыт лечения лимфангиом у 186 детей и систематический обзор статей базы PubMed, охватывающий 20 –летний период [71,138]. Проведённый анализ результатов лечения наших пациентов соотносится с результатами, полученными Alqahtani A. и коллегами. Авторы приводят информацию о 54 рецидивах лимфангиом у 186 пролеченных детей, что составило 29%, при этом отмечено, что в 100% случаях рецидив возникал после аспираций и инъекций, в 40% случаях после неполного хирургического удаления, в 17 % случаев после полного хирургического иссечения. Частота рецидивов в последней группе была самой высокой в области головы (33%) и шеи (13%) [71].

Изучение распределения рецидивов по группам в нашем исследовании показало: в группе I – у 14 пациентов был рецидив (5 пациентов были оперированы ранее), во II группе – рецидив был у 15 пациентов (3 пациента были ранее оперированы), в группе III – рецидивов не отмечено. При сопоставлении рецидива в зависимости от метода лечения нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,529$). Мы не получили рецидивов заболеваний у пациентов, оперированных в периоде новорождённости, в остальных же возрастных группах рецидивы отмечались ($p = 0,021$).

Рецидивы возникали в среднем через 12 и 24 месяца от начала лечения. Зависимость срока возникновения рецидива от применённого способа лечения не выявлена ($p = 0,694$). Продолжительность госпитализации в нашем исследовании была достоверно короче у пациентов, которым проведены радикальные операции ($Me = 12$ суток, (8-15)), по сравнению с пациентами II-й группы, пролеченных комбинированным способом ($Me = 15$ суток, (11-19)), $p < 0,001$. По нашим данным продолжительность лимфоистечения в среднем составляла ($Me = 7,00$ дней; (4,00-12,00)), у пациентов II группы была продолжительнее всех – в среднем 10 дней ($Me = 10$ (7-15)), что несколько превышает, но соотносится с данными, приведёнными другими специалистами [53, 56]. Отмечено достоверное укорочение длительности послеоперационного стационарного периода ($p < 0,001$) у пациентов, которым проведены радикальные операции, по сравнению с пациентами II-й группы, пролеченных комбинированным способом.

Зависимости распределения рецидива от локализации ЛМ по нашим данным выявлено не было ($p = 0,552$), но незначительно преобладали рецидивы в области шеи и конечностей. В 10-летнем опыте, представленном Bajaj, Y. C. с соавторами (2011), из 118 детей с ЛМ шейно-лицевой области 53 подверглись хирургическому иссечению, с почти полным разрешением патологии в 80 % случаях, при этом отмечено, что в 97 % случаях пациенты с макрокистозными формами достигали почти полного излечения независимо от локализации ЛМ [73]. Несмотря на комбинированное лечение лимфангиомы у 70 пациентов, которым проведена частичная резекция и дополнительное склерозирование, мы не подтвердили достоверного повышения рецидивов лимфангиом в этой группе пациентов, по сравнению с группой радикальных операций ($p = 0,541$). Таким образом, частичное иссечение и склерозирование остаточной полости лимфангиомы позволяет достичь излечения при невозможности полного удаления. Что также дополнительно мотивирует в поиске оптимальных склерозирующих агентов и продолжению совершенствования методики склеротерапии в целом.

Дополнен метод склеротерапии путём разработки и внедрения в клиническую практику способа лечения лимфангиом склерозированием препаратами пенной формы. Технический результат заявленного изобретения достигается за счет выполнения под УЗИ-контролем пункции, катетеризации, удаления содержимого полости лимфангиомы и введения склерозанта пенной формы. Представленный способ лечения наиболее востребован при макрокистозных типах ЛМ и отличается малой инвазивностью, высоким косметическим эффектом, возможностью неоднократного проведения сеанса склерозирования. Введение препарата пенной формы обладает преимуществом диффундировать под давлением в глубокие межмышечные и межфасциальные слои ткани, окружающей лимфангиому. Положительный результат лечения зависит от степени деструктивного воздействия склерозанта на эндотелий ЛМ и окружающую строму. Метод обладает рядом перечисленных преимуществ, однако при этом не достигается радикального удаления образования, вследствие чего может потребоваться несколько сеансов склерозирования. Ранее Поляев А.Ю., Петрушин А.В., Гарбузов Р.В., Мыльников А.А. предложили метод интервенционной диагностики и лечения т.н. «макрокистных» форм лимфангиом путём проведения пункции, катетеризации кисты, аспирации её содержимого и выполнения цистографии под контролем рентгеноскопии, с последующим склерозированием пеной тетрадецилсульфата натрия и этоксисклерола. В отличие от предложенного нами способа, авторы выполняли пункцию с помощью катетера Даусон-Мюллера (5 Fr 25 см), проводили рентгенологическое исследование (цистографию), а затем активную аспирацию полости кисты в течение 3-5 дней, что, по их мнению, препятствовало накоплению лимфы и расправлению кисты, возникновению рецидива лимфангиомы. Применение предварительной цистографии было важным критерием интервенционной диагностики для определения формы, размеров, распространённости лимфоидных кист. Однако при использовании интервенционных методик авторы отмечают осложнения в виде нагноения и

воспаления, кровотечения в полости кист. Обширные кистозные лимфангиомы и лимфангиомы средостенной локализации являются противопоказанием для интервенционного метода лечения [52]. В предложенном нами способе пункция лимфангиомы выполнялась только под УЗИ-навигацией пластиковой иглой-катетером: 14G (2,1×45 мм) или 16G (1,8×45 мм), после опорожнения в полость лимфангиомы вводился препарат пенной формы, с последующей внешней компрессией на 7 суток, дополнительной активной аспирации не проводилось. Методика пункционной склерозирующей терапии лимфангиом под УЗИ-навигацией активно применяется и развивается в хирургии челюстно-лицевой области, при лечении ЛМ и ЛВМ головы и шеи [49], в том числе и препаратами пенной формы [52, 53, 49, 205]. Метод совершенствуется путём введения дополнительных сеансов склерозирования в течение 3-5 суток, проводимыми также под УЗИ-навигацией через установленный на первой операции катетер [49]. Однако при всех перечисленных преимуществах склерозирования, при отсутствии положительного эффекта после нескольких сеансов склерозирования лимфангиомы, авторы склоняются к оперативному вмешательству [53, 68, 214, 72].

В экспериментальной части работы мы проводили исследование по обработке ткани лимфангиомы, резецированной во время операции различными склерозирующими агентами, а именно: 5% спиртовым раствором йода, 70% этиловым спиртом, жидкой и пенной формами 3% раствора тетрадецилсульфата натрия, блеомицином. Цель эксперимента состояла в том, чтобы выяснить, какие морфологические изменения происходят с эндотелиальной выстилкой лимфангиомы при экспозиции склерозанта в течение 3-х и 5-ти минут. Было выполнено 5 серий эксперимента. В каждом препарате мы измеряли показатель толщины эндотелия ЛМ (производили по 25 замеров); в качестве контрольной группы были использованы средние показатели толщины эндотелия необработанной ЛМ этих же пациентов. Был проведен сравнительный анализ показателей

толщины эндотелия ЛМ в зависимости от воздействия склерозанта и экспозиции. При гистологическом исследовании выявлены: интерстициальный отёк, полнокровие сосудов МЦР, сладж-феномен и диапедез эритроцитов в окружающей лимфангиому ткани, мацерация и десквамация эндотелия, а также воздействие на глубокие подэндотелиальные слои ЛМ. Наиболее сильными по деструктивному эффекту на эндотелий лимфангиомы оказались: 70% этиловый спирт при 5-минутной экспозиции, жидкая и пенная формы 3% ТДС при 3-х и 5 – минутной экспозиции, под воздействием которых отмечалась выраженная мацерация, десквамация эндотелия и деструкция подэндотелиального слоя. При этом степень повреждения более выражена при продолжительном 5-ти минутном воздействии. При пятиминутной экспозиции 70% этилового спирта выявлено деструктивное воздействие на эндотелий лимфангиомы, частичная десквамация эндотелия (единичные участки до 10%). При пятиминутной экспозиции жидкой формы тетрадецилсульфата натрия отмечена десквамация до 70-75% поверхности эндотелия и деструктивное воздействие на элементы стромы. Отмечена также трансформация коллагеновых волокон в сторону склероза. При этом полная десквамация эндотелия при 3-х минутной экспозиции более выражена при обработке пенной формой тетрадецилсульфата натрия (до 90%), что отмечалось в 4-х сериях эксперимента, по сравнению с жидкой формой, при которой отмечалось сгущение эндотелиоцитов и частичная десквамация (до 50%) эндотелиального покрова. Под воздействием блеомицина тотальной деструкции эндотелия лимфангиомы не отмечалось. При 5-ти минутном воздействии отмечалась десквамация только части эндотелия (до 22%), сокращение базальной мембраны, наблюдался отёк, застойное полнокровие в сосудах МЦР, сладж-феномен, признаки тканевой ишемии. В результате проведённого сравнительного анализа показателей толщины эндотелия контрольной группы (интактной лимфангиомы (ИТЛМ)) с показателями толщины эндотелия обработанной склерозантами лимфангиомы (5%

спиртовым раствором йода, 70% спиртом, 3% ТДС) были установлены статистически значимые дистрофические изменения эндотелия в зависимости от времени воздействия склерозантов ($p < 0,001$). В процессе анализа показателей эндотелия после обработки блеомицином не удалось выявить статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой ($p = 0,314$). В проведённых ранее работах, посвящённых лечению данной патологии, аналогичных исследований нам не встретилось. В экспериментально-клиническом исследовании Дорvlo Т. (2009) изучались морфологические изменения стенки вены кроликов (*v.jugularis interna*) после механического соскабливания интимы и химической обработки 96% спиртом. Было установлено развитие деструктивно-экссудативного васкулита на 7 сутки, пролиферативного васкулита – на 14 сутки и полного склерозирования просвета самой вены и паравазальной ткани к 28 дню. Авторы метода установили отсутствие регенерации эндотелиальной выстилки сосуда, однако эксперимент проводился не с тканью самой лимфангиомы, а с тканью венозной стенки кроликов. Но, учитывая родство генеза лимфатической и венозной системы применительно к лимфангиомам, авторами подчёркивается существенное значение этого способа при удалении лимфангиоматозной ткани, оставляемой на магистральных сосудистых стволах [19].

В рамках настоящего исследования были получены патенты Российской Федерации: № 2711257 от 15.01.2020 «Способ лечения лимфангиом»; № 2738679 от 26.06.2020 «Способ лечения лимфангиом» [38,39]. Данные способы внедрены в детскую хирургическую практику. Предложено дополнить алгоритм хирургической тактики, путём внедрения в практику радикальных операций удаления лимфангиом мягких тканей видео-эндоскопическим доступом. В топографически сложных для полного удаления локализациях лимфангиом комбинировать резекцию и склерозирование остаточной лимфангиоматозной ткани препаратами с оптимальной для деструкции ЛЭК экспозицией.

Таким образом, проведенный анализ результатов диагностики и лечения пациентов с лимфангиомами показал достаточно неплохие результаты. Предложенные способы хирургической тактики достоверно улучшили результаты лечения детей с лимфангиомами, что позволяет эффективно и надежно излечивать таких больных. Полученные результаты характеризуют внедряемые минимально инвазивные способы лечения, как эффективные, безопасные и косметические, что позволяют нам рекомендовать их применение в клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов анализа лечения 150 пациентов с лимфангиомами выявлено: радикальное безрецидивное излечение лимфангиомы возможно в 87,9% случаев, радикальное удаление лимфангиомы достижимо в 52 % случаев.
2. Установлено, что комбинированные со склерозированием методики хирургического удаления лимфангиом при невозможности радикального иссечения не приводят к значимому повышению рецидивов заболевания ($p=0,541$). Частичное иссечение и склерозирование остаточной полости лимфангиомы позволяет достичь излечения при невозможности полного удаления.
3. Разработанный способ лечения лимфангиом позволил провести радикальное удаление малоинвазивным видео-эндоскопическим доступом, в 2 раза сократив длительность лимфоистечения ($p<0,001$), в 1,5 раза продолжительность послеоперационного периода ($p<0,001$) и исключить рецидивы лимфангиом на средне-отдалённых сроках наблюдения.
4. Выявлено, что локализация и тип лимфатической мальформации существенно не влияют на риск возникновения рецидива ($p=0,552$; $p=0,232$).
5. При сопоставлении количества рецидивов у пациентов различных возрастных групп, у детей, оперированных в периоде новорождённости, рецидивов не отмечалось ($p=0,021$).
6. Установлено, что деструкция эндотелиальной выстилки наступала при 5-минутном воздействием 70% этилового спирта; тотальная деструкция при 5-минутной экспозиции жидкой формы и 3-х минутной экспозиции пенной формы 3%тетрадецилсульфата натрия ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При антенатальном выявлении лимфангиом, после рождения ребёнка рекомендуется обследование в условиях отделения хирургии новорожденных для уточнения топографической анатомии образования, а также сопутствующих патологий.
2. Всем детям с лимфангиомами показано проведение УЗИ, МРТ, РКТ, что позволяет определить тип ЛМ, топографию и дифференцировать дальнейшую лечебно-оперативную тактику.
3. Планирование лечебной тактики целесообразно начинать непосредственно после выявления патологии. Необходим дифференцированный подход при лечении различных по типу и распространённости лимфангиом у детей, в том числе у новорождённых, подразделяя их на группы по сути показанного оперативного вмешательства. Рекомендуется начинать лечение с минимально инвазивных вмешательств.
4. При поверхностно расположенных и ограниченно локализованных лимфангиомах мягких тканей предпочтительно миниинвазивное лечение, с применением эндоскопических способов и склерозирования, технически возможно полное удаление лимфангиом мягких тканей видео-эндоскопическим способом.
5. В случаях анатомически сложного расположения лимфангиом и технической невозможности её радикального иссечения показаны комбинированные методы лечения: сочетание частичной резекции лимфангиомы со склеротерапией, видео-эндоскопической аспирации со склеротерапией агентами и экспозицией, доказано приводящей к тотальной деструкции патологической ткани ЛМ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Совершенствование антенатальной диагностики, своевременное выявление лимфангиом позволит выбирать оптимальный способ лечения в каждом конкретном случае.

Необходимо наряду с разработкой новых малоинвазивных оперативных вмешательств, продолжить изучения воздействия различных склерозирующих препаратов на эндотелиальную выстилку лимфангиом, с целью выяснения необходимой экспозиции для полной её деструкции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПР	– врождённый порок развития
ВГ	– окраска по методу Ван-Гизон
ГЭ	– окраска гематоксилином и эозином
ИГХ	– иммуногистохимический анализ
ИТЛМ	– интактная лимфангиома
ЛВМ	– лимфовенозная мальформация
ЛМ	– лимфатическая мальформация (лимфангиома)
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛЭК	– лимфатические эндотелиальные клетки
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МЦР	– микроциркуляторное русло
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография
СА	– сосудистые аномалии
ТДС/STS	– тетрадецидсульфат натрия (sodium tetradecyl sulfate)
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
EXIT	– ex utero intrapartum treatment (therapy procedure) – внематочные внутриродовые вмешательства
ISSVA	– International Society for the Study of Vascular Anomalies – Международное общество по изучению сосудистых аномалий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абушкин, И.А. Современные подходы к лечению сосудистых мальформаций у детей / И.А. Абушкин, А.Г. Денис, В.О. Лапин, М.Я. Галиулин // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10. – № 5. – С.7.
2. Агапов, В.С. Обследование больных с лимфангиомами челюстно-лицевой области в стадии воспаления и ремиссии / В.С. Агапов, В.Н. Царев, И.И. Якименко // Институт стоматологии. – 2005. – №3 (28) – С.30-33.
3. Аксельров, М.А. Два случая оперативного лечения лимфангиомы брыжейки тонкой кишки у новорождённых / М.А. Аксельров, В.Н. Евдокимов, Связян В.В., А.М.Аксельров, Т.В., Сергиенко, В.А. Емельянова, А.В.Меркель // Детская хирургия. – 2017. – 21 (5). – С. 277-279.
4. Атлас детской оперативной хирургии / под. ред П.Пури, М.Гольварта; пер. с англ.; под общ. ред. проф. Т.К.Немиловой. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 648 с.: ил.
5. Бабич, И.И. Осложнение лимфангиомы корня брыжейки у ребенка 12 лет / И.И. Бабич, Г.Л. Шилов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. –2015 – Т.5. – № 2. – С.75-78.
6. Баешко, А.А. Флебосклерозирующие препараты: прошлое и настоящее / А.А. Баешко, Н.Г. Шестах, С.Н. Тихон, Е.В. Крыжова, Л.В. Маркауцан, В.Ф. Вартанян, О.В.Лопухов, К.М.Ковалевич, А.В.Юшкевич // Медицинская панорама. – 2011. - 3(120).
7. Батаев, С.М. Эндохирургическое лечение детей с лимфангиомами редкой локализации / С.М. Батаев, М.В. Афаунов, Р.О. Игнатьев, Н.Т. Зурбаев, А.К. Федоров, А.М. Богданов, Р.С. Молотов, М.Ю. Лудикова, Я.В. Олейникова, С.Е. Смирнова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. –2017. – Т. 7. № 2 – С. 68-73.
8. Биджиева, Ф.А. Современные методы лечения гигромы / Ф.А. Биджиева, А.Х. Байчорова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 12–2(31). – С. 86-87.

9. Борисов, А.В. Значение лимфангиона как структурно - функциональной единицы в новой теории структуры и функции лимфатической системы /А.В. Борисов, Н.А.Бубнова, Р.П.Борисова // Учёные записки СПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова. – 2009. – Т.16. – №3.
10. Бубнова, Н.А. Значение лимфангиона как структурно - функциональной единицы в новой теории структуры и функции лимфатической системы / Н.А. Бубнова, Р.П. Борисова // Вестник лимфологии. – 2010. – № 4. – С. 32-36.
11. Бубнова, Н.А. Теория активного транспорта лимфы: морфофункциональные основы и клинические аспекты / Н. А. Бубнова, Р. П. Борисова, Н.А. Кубышкина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19. – № 3(75). – С. 80-89.
12. Васильев, И.С. Аномалии развития сосудов: терминология, классификация / Васильев И.С., Абушкин И.А., Диомидов И.А., Лапин В.О. // Человек. Спорт. Медицина. – 2013. – V.13. – Р. 66-68.
13. Васильев, И.С. Ангиогенез (литературный обзор) / И. С. Васильев, С. А. Васильев, И. А. Абушкин, А.Г. Денис, О.А. Судейкина, В.О.Лапин, О.А. Романова, Ю.С. Васильев, В.С. Васильев, И.А.Карпов // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17. – № 1. – С. 36-45.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц – М.: Практика, 1999. – 460 с.
15. Демидов, В.Н., Машинец Н.В. Изолированная лимфангиома средостения больших размеров у плода с летальным исходом: обзор литературы и собственные наблюдения // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т15 – № 2. – С. 155-159.
16. Демидов, В.Н. Абдоминальная лимфангиома плода: обзор литературы и собственные наблюдения / В. Н. Демидов, Н. В. Машинец, Ю. Л. Подуровская, Е. И. Дорофеева // Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 334-339.

17. Денис А.Г. Методы лечения лимфатических мальформаций у детей / А.Г. Денис, И.А. Абушкин, В.О. Лапин, М.Я. Галиулин, И.Г. Базина // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.10. - №5. – С.54.
18. Донюш Е.К. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями / Е. К. Донюш, З. А. Кондрашова, Ю. А. Поляев, Р. В. Гарбузов // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7. – № 3. – С. 22-31.
19. Дорвло, Т. Хирургическое лечение лимфангиом у детей (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. на соискание ученой степени кан. мед. наук: 14.00.35/Дорвло Теодор – Ростов-на-Дону, 2009. – 21 с.
20. Исаков, Ю.Ф. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1168 с.
21. Кашин, А.Д. Механизмы лимфангиогенеза в эмбриогенезе и наследственная патология лимфатических сосудов. Обзор литературы / А.Д.Кашин, М.А.Здорикина, И.Д.Димов, Н.Р.Карелина, И.С.Сесорова // Российские биомедицинские исследования. – 2020. – №5(30). – С.37-43.
22. Карасёва, О.В. Лимфангиома как причина заворота подвздошной кишки / О. В. Карасева, В. А. Капустин, А. О. Агаянц, А.Л. Горелик, А.Н.Кисляков // Детская хирургия. – 2019. – Т. 23. – № 2. – С. 91-94.
23. Кармазановский, Г.Г. Кистозная лимфангиома поджелудочной железы: возможности лучевых методов исследования / Г. Г. Кармазановский, Ю. А. Степанова, Е. А. Дубова, Т.В. Журенкова, А.Г.Кригер // Медицинская визуализация. – 2009. – № 3. – С. 94-100.
24. Комелягин, Д.Ю. Лечение ребенка с обширной лимфовенозной мальформацией в области головы и шеи / Д.Ю. Комелягин, А.В. Петухов, А.В. Иванов, Е.И.Фокин, Т.В. Фокина, С.А. Дубин, Ф.И. Владимиров, С.В.Яматина, Д.В. Хаспеков, А. В. Пасечников, Х.Я. Вафина // Голова и шея. – 2019. – №1. – С. 29-41.

25. Комелягин Д.Ю. Инновационные и высокотехнологичные методы лечения детей с сосудистыми мальформациями языка / Д. Ю. Комелягин, С. В. Яматина, А. В. Петухов, Ж.Р. Омарова, К.А. Благих, Е.В. Стрига, Г.А. Генералова, Н.А. Шолохова, О.З. Топольницкий, С.А. Дубин, Ф.И. Владимиров, Т.Н. Громова, О.Е. Благих // Здоровье мегаполиса. – 2021. – Т. 2. – № 1. – С. 22-35.
26. Ключарева С.В. Лечение лимфангиом лазером на парах меди / С.В. Ключарева, О.С. Нечаева, Е.А. Белова, С.Н.Гусева, А.Г. Хаббус, И.В. Пономарев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т.19. – №6. – С. 365-369.
27. Кригер А.Г. Хирургическое лечение НЗО с использованием роботического комплекса daVinci / А.Г.Кригер, С.В. Берелавичус, А.И. Сон, Д.С. Горин, Р.З. Икрамов, Д.В. Калинин // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2014. – №.3-4 – С.5-9.
28. Кригер А.Г. Робот-ассистированные операции в хирургии поджелудочной железы / А.Г.Кригер, С.В. Берелавичус, А.Р.Калдаров, Д.С. Горин, А.В.Смирнов, Е.А.Ахтанин, М.Б.Раевская, Р.З.Икрамов // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т.23. – №1. – С.19-24.
29. Кривченя, Д.Ю. Миниинвазивный способ лечения лимфатических мальформаций у детей / Д. Ю. Кривченя, И. Н. Бензар // Хирургия детского возраста. – 2012. – № 4(37). – С. 014-018.
30. Купатадзе Д.Д. Хирургия образований в проекции сосудисто-нервных магистралей у детей / Д. Д. Купатадзе, В. В. Набоков, Ю. Ю. Махин, А. П. Иванов // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № S1. – С. 175.
31. Ломака, М.А. Особенности лечения детей с мальформациями лимфатической системы головы и шеи / М.А. Ломака, В.В. Рогинский, И.А. Овчинников, Г.А.Павелко, Е.Ю. Гавеля// Сборник материалов XVIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – 2015. – с. 360.

32. Машинец Н.В. Лимфангиома подмышечной области гигантских размеров: обзор литературы и собственные наблюдения/ Н.В. Машинец, В.Н. Демидов, Ю.Л. Подуровская, Е.И.Дорофеева., А.П.Панин // Пренатальная диагностика. –2017. –Т16. – № 4. – С. 319-324.

33. Машинец, Н.В. Лимфангиома плода различной локализации. Опыт центра за 14-летний период / Н.В. Машинец, В. Н. Демидов, Е. И. Дорофеева, Ю. Л. Подуровская, А.П.Панин, Д.В. Никифоров, Е.А.Филиппова, Е.А.Кулабухова // Акушерство и гинекология. – 2020. – №.10. – С.83-93.

34. Нурмеев, И.Н. Возможности видео-эндоскопического удаления лимфангиом мягких тканей у новорождённых / И. Н. Нурмеев, М. А. Зыкова, Л. М. Миролюбов, А. А. Подшивалин // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 244-248.

35. Овчинникова, И. Н. Лимфангиома как причина стридора у новорожденного ребенка / И. Н. Овчинникова, О. Е. Минеева // Актуальные вопросы педиатрии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 08 апреля 2017 года. – Пермь: Книжный формат, 2017. – С. 162-167.

36. Окунев, Н.А. Сосудистые новообразования мягких тканей у детей: учеб. пособие / Н. А. Окунев, А. И. Окунева, О. А. Щекин, Н.А. Калабкин, М.А. Буданова. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2019.

37. Отарян К.К. Случай пренатальной диагностики лимфангиомы перикарда во II триместре беременности / К.К. Отарян, А.Н. Чулков, Д.Б.Шеховцов, Д.А.Скобеев // Пренатальная диагностика. – 2020. – Т.19. – №2. – С.167-169.

38. Пат. RU 2711257 C1 Российская Федерация, МПК А61В 17/94 А61В 17/34 А61В 18/00 А61В 17/04 А61В 1/313 А61М 27/00 А61F 13/00 Способ лечения лимфангиом / Н.Р. Акрамов, В.С. Филатов, А.А. Подшивалин [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации. – 2019115005; заявл. 15.05.2019; опубл.15.01.2020, Бюл.2.

39. Пат. RU 2738679 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 Способ лечения лимфангиом / И.Н. Нурмеев, Л.М. Миролубов, В.С. Филатов [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2020121866; заявл.26.06.2020; опубл.15.12.2020, Бюл.35.

40. Пат. RU 2465838 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 Способ лечения лимфангиом / И.Н. Нурмеев, О.Г. Смирнов, Л.Ф. Рашитов [и др.]; заявитель и патентообладатель И.Н. Нурмеев. – 2011118824/14; заявл.10.05.2011; опубл.10.11.2012, Бюл.31.

41. Пат. RU 2637821 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ ишемизации лимфангиом у детей / Ю.А.Васильев, А.В. Головин, Ю.Ю. Васильев [и др.]; заявитель и патентообладатель Ю.А.Васильев, А.В. Головин, Ю.Ю. Васильев, А.А. Верещетина. – 2016139188; заявл. 05.10.2016; опубл. 07.12.2017, Бюл. 34.

42. Пат. RU 2295348 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/7008, А61К 31/7028, А61Р 35/00 Способ лечения лимфангиом в период ремиссии / В. С. Агапов, В. Н. Царев, И. И. Якименко; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - 2005135979/14; заявл. 21.11.2005; опубл. 20.03.2007, Бюл.8.

43. Перельман М.И., Юсупов И.А., Седова Т.Н. Хирургия грудного протока. М.: Медицина, 1984. – 136 с.

44. Петренко, В.М. Лимфатическая система: анатомия и развитие / В.М. Петренко // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 10. – С. 30-34.

45. Петренко, В.М. Лимфатическая система. Анатомия и развитие. / В.М. Петренко. – СПб.: ДЕАН, 4-е изд., испр. и доп., 2010. – 336 с.

46. Петренко, В.М. Функциональная анатомия лимфатической системы: современные представления и направления исследований // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 12. – С. 94-97.

47. Петренко, Е.В. Анатомия лимфангиона. к истории исследований // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-7. – С. 1118-1121.

48. Петрушин, А.В. Склеротерапия поверхностных лимфангиом с использованием препарата пицибанил (ОК-432) / А.В. Петрушин // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2014. – №2. - С. 71-71.

49. Петухов, А. В. Опыт лечения детей с лимфатическими и лимфовенозными мальформациями головы и шеи с применением метода пункционной склерозирующей терапии. / А. В. Петухов, Д. Ю. Комелягин, О. З. Топольницкий, С. В. Яматина // Российская стоматология. – 2018. – № 4. – С. 55-57.

50. Поддубный, И.В. Хирургическое лечение кистозной лимфангиомы сложной анатомической локализации у ребенка в возрасте 1 года 7 мес. / И.В. Поддубный, А.Б. Рябов, В.О. Трунов, М.Ю. Козлов, О.Г. Топилин, С.Р. Манукян, П.А. Мордвин, И.В. Твердов // Детская хирургия. – 2018–Т.22. №3 – С. 155-157.

51. Поддубный, И.В. Хирургическое лечение лимфангиом у детей: описание серии случаев. / И.В. Поддубный, А.Б. Рябов, М.А. Абрамян, В.О. Трунов, М.Ю. Козлов, О.Г. Топилин, Я.А. Галкина, М.П. Шалатонин, П.А. Мордвин, И.В. Твердов //Онкопедиатрия. – 2019. – Т.6. №21. – С. 53-64.

52. Поляев, Ю. А. Малоинвазивные методы лечения лимфангиом у детей. / Ю. А. Поляев, А. В. Петрушин, Р. В. Гарбузов // Детская больница. – 2011. – № 3. – С. 812.

53. Поляев, Ю.А. Применение методов интервенционной радиологии для диагностики и лечения макроцистичных форм лимфангиом. / Ю. А. Поляев,

А. В. Петрушин, Р. В. Гарбузов, А. А. Мыльников // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2013. – Т.7. – № 4. – С. 63-68

54. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз / М.В. Медведев. – 3-е изд., доп., перераб. – Москва: Реальное Время, 2012. – 448 с.

55. Разумовский А.Ю. Эндохирургические операции в торакальной хирургии у детей / Разумовский А.Ю., Митупов З.Б.//– М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 304 с.: ил.

56. Рогинский, В.В. Мальформации лимфатической системы головы и шеи у детей: диагностика и методы лечения. / В.В. Рогинский, И.А. Овчинников, Е.Ю. Гавеля, Г.А. Павелко, И.И. Бабиченко, М.А. Ломака, Р.В. Рыжов // Онкопедиатрия. Материалы VI съезда онкологов с международным участием. – 2015. –Т.2. – №3. – С.324-325.

57. Рогинский, В.В. Методы лечения детей с мальформациями лимфатической системы головы и шеи / В.В. Рогинский, А.Г. Надточий, Г.А. Павелко, И.А. Овчинников, М.А. Ломака, Е.Ю. Гавеля // Стоматология. – 2014. – Т. 93. – № 6. – С. 57.

58. Рябов А.Б. Хирургическое лечение лимфангиом различной локализации у детей / А. Б. Рябов, И. В. Поддубный, В. О. Трунов, А.П.Куркин, М.Ю. Козлов, М.С. Кубиров, А.В.Хижников, А.С.Малашенко, П.А. Мордвин, И.В.Копылов, М.П. Шалатонин // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. – № S1. – С. 131.

59. Сварич, В.Г. Органосохраняющая операция при удалении лимфангиомы брюшной полости больших размеров у ребенка трех лет / В. Г. Сварич, С. А. Водолазский, Е. Г. Перевозчиков, И.М. Каганцов, В.А. Сварич // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 4(68). – С. 102-105.

60. Соколов, Ю.Ю. Хирургические вмешательства у детей с интраабдоминальными лимфангиомами / Ю.Ю. Соколов, Д.В. Донской, А.В. Вилесов, М.Э. Шувалов, А.В. Дзядчик, Г.А. Самсиков // Российский вестник

детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т.4. №1 – С. 20 – 24.

61. Сухов, М. Н. Опыт лечения детей с гигантскими лимфангиомами передней грудной стенки, шеи и средостения / М. Н. Сухов, И. П. Лывина, С. А. Полюдов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 1(23). – С. 91-93.

62. Топольницкий, О. З. Оценка вероятности повреждения лицевого нерва у детей и подростков в плановой челюстно-лицевой хирургии / О. З. Топольницкий, Э. Д. Аскеров // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2021. – Т. 21. – № 1(77). – С. 32-34.

63. Чепурной, Г.И. Принципы хирургического лечения лимфангиом у детей. / Г.И. Чепурной, Т. Дорvlo, В.В. Орловский, Н.В. Варичева, В.А. Алексеев // Детская хирургия. –2009. – №5. – С.4-7.

64. Шамсиев, А.М. Лечение лимфангиом у детей / А.М.Шамсиев, Ж.А.Шамсиев, Б.Л.Давранов, А.М.Исаков, С.С.Давлатов, Б.Б.Махмудов, А.К.Рахимов // Вопросы науки и образования. – 2020. – №7(91). – С.90-100.

65. Якименко, И.И. Обследование больных с лимфангиомами челюстно-лицевой области в стадии воспаления и ремиссии / И.И. Якименко, В.С. Агапов // Образование, наука и практика в стоматологии: сб. тр. II Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2010. – С. 12–13.

66. Якунин, С.И. Хирургия образований шеи у детей / С. И. Якунин, И. Н. Дьячкова, В. В. Набоков, Ю. Ю. Махин // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10. – № 5. – С. 212.

67. Яматина, С.В. Лечение ребенка с лимфовенозной мальформацией языка / С. В. Яматина, А. В. Петухов, Д. Ю. Комелягин, О. З. Топольницкий // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2021. – Т. 21. – № 1(77). – С. 65-72.

68. Acevedo, J.L. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review / J. L. Acevedo, R. K. Shah, S. E. Brietzke // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2008. – V. 138. – P. 418-424.

69. Adaletli, I. Anterior mediastinal lymphangioma: pre- and postnatal sonographic findings / I. Adaletli, A.J.Towbin, M. Ozbayrak, R. Madazli // J. Clin. Ultrasound. – 2013. – V. 41(6) – P. 383-385.
70. Al-Adnani, M. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system / M. Al-Adnani, S. Williams, D. Rampling, M. Ashworth, M. Malone, N.J. Sebire // J. Clin. Pathol. – 2006. – V. 59. – P. 1278-1282
71. Alqahtani, A. 25 years' experience with lymphangiomas in children. / A. Alqahtani, L. T. Nguyen, H. Flageole, K. Shaw, J. L. Laberge // J. of pediatr surgery. – 1999. – V. 34. – № 7. – P.1164-1168.
72. Ardiçlı, B. Sclerotherapy with bleomycin versus surgical excision for extracervical cystic lymphatic malformations in children. / B. Ardiçlı, I. Karnak, A.Ö. Çiftçi, F.C. Tanyel, M.E. Şenocak // Surg Today. – 2016. – V. 46(1). – P. 97-101.
73. Bajaj, Y. Surgical excision as primary treatment modality for extensive cervicofacial lymphatic malformations in children. / Y. Bajaj, R. Hewitt, S. Ifeacho, B.E. Hartley // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2011. – V. 75(5). – P. 673-677.
74. Bagrodia, N. Management of lymphatic malformations in children. / N. Bagrodia, A.M. Defnet, J.J. Kandel // Curr Opin Pediatr. – 2015. – V. 27(3). –P. 356-363.
75. Berry, J.A. Squamous cell carcinoma arising in a lymphangioma of the tongue. / J.A. Berry, J.S. Wolf, W.C. Gray // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – 127– P. 458–60.
76. Bill, A.A. A unified concept of lymphangioma and cystic hygroma / A.A. Bill, D.S. Sumner // Surg Gynecol Obstet. – 1965. –120. – P. 79–86.
77. Bond, J. Lymphangioma circumscriptum: pitfalls and problems in definitive management / J. Bond, M.H. Basheer, D. Gordon // Dermatol Surg. – 2008. – V. 34(2). –P. 271–275.

78. Bonilla-Velez, J. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes / J. Bonilla-Velez, B.P. Moore, M.A. Cleves, L. Buckmiller, G.T. Richter // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* –2020. – V. 134:110013.
79. Bonini, J. Acquired Lymphangioma Circumscriptum of the Penis Treated by Electrocoagulation / J. Bonini, O. Ducharme, B. Ponroy, J.N. Dauendorffer, E. Baubion // *Case Rep Dermatol.* –2019. – V.11 (3). – P. 260-263.
80. Bouwman, F.C.M. Lymphatic malformations in children: treatment outcomes of sclerotherapy in a large cohort / F.C.M. Bouwman, S.S. Kooijman, B.H. Verhoeven, L.J. Schultze Kool, C.J.M. van der Vleuten, S.M.B.I. Botden, I. de Blaauw // *Eur J Pediatr.* – 2021. – V. 180(3). – P. 959-966.
81. Bozkaya, S. The treatment of lymphangioma in the buccal mucosa by radiofrequency ablation: a case report / S. Bozkaya, D. Uğar, I. Karaca, A. Ceylan, S.Uslu, E. Bariş, B.Tokman // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* –2006. – V. 102(5). – P. 28-31.
82. Broomhead, I. Cystic hygroma of the neck / I. Broomhead, M. Chir // *British journal of plastic surgery.* – 1964. – V. 17. – P. 225–244.
83. Brouillard, P. Genetic causes of vascular malformations / P. Brouillard, M. Vikkula // *J. of Human Molecular Genetics.* – 2007. – V. 16. Spec No 2. – P. 140-149.
84. Burke, E. Lymphatic dysfunction in critical illness / E. Burke, S.A. Datar // *Curr Opin Pediatr.* – 2018. – V. 30(3). – P. 332-337.
85. Cahill, A.M. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience / A.M.Cahill, E. Nijs, D. Ballah, D.Rabinowitz, L.Thompson, N. Rintoul, H. Hedrick, I. Jacobs, D. Low // *J Pediatr Surg.* – 2011. – V. 46(11). – P. 2083–2095.
86. Cagigal, B.P. OK-432 Therapy for Cervicofacial Lymphangioma in Adults / B.P. Cagigal, A.S. Soto, H. Calero, A.V. Hernandez // *J. Acta. Otorrinolaringol. Esp.* – 2007. – V. 58 (5). – P. 222-224.

87. Castanon, M. Long-term follow-up of nineteen cystic lymphangiomas treated with fibrin sealant / M. Castanon, J. Margarit, R.Carrasco, M. Vancells, A. Albert, L. Morales // *J Pediatr Surg.* – 1999. – V.34. –P.1276-1279.
88. Castillo, S.D. PIK3CA mutations in vascular malformations / S.D. Castillo, E. Baselga, M. Graupera // *Curr Opin Hematol.* – 2019. – V. 26(3). – P.170-178.
89. Chaudry, G. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation / G. Chaudry, C.J. Guevara, K.L. Rialon, C. Kerr, J.B. Mulliken, A.K. Greene, S.J. Fishman, D. Boyer, A.I. Alomari // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2014. – V. 37(6). P.1476-1481.
90. Chen, W.L. Percutaneous sclerotherapy of massive macrocystic lymphatic malformations of the face and neck using fibrin glue with OK-432 and bleomycin / W.L. Chen, Z.Q. Huang, Q. Chai, D.M. Zhang, Y.Y. Wang, H.J. Wang, L. Wang, S.Fan // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2011. – V. 40(6). – P. 572–576.
91. Chen, E.Y. Similar histologic features and immunohistochemical staining in microcystic and macrocystic lymphatic malformations / E.Y. Chen, S.L. Hostikka, S. Oliaei, W. Duke, S.M. Schwartz, J.A. Perkins // *Lymphat Res Biol.* – 2009. – V. 7(2). – P. 75-80.
92. Cheng, J. 30-Day outcomes analysis of NSQIP-pediatric for surgical management of head and neck lymphatic malformations in children / J. Cheng, B. Liu, H.J. Lee // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2019. – V. 118. – P. 21-24.
93. Cheng, J. Doxycycline sclerotherapy in children with head and neck lymphatic malformations / J. Cheng // *J Pediatr Surg.* – 2015. – V. 50(12). – P. 2143-2146.
94. Cheng, Y. Esophageal lymphangioma: a case report and review of literature / Y. Cheng, X. Zhou, K. Xu, Q. Huang // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – V. 19(1). – P. 107.

95. Chiara, J. Facial nerve mapping and monitoring in lymphatic malformation surgery / J. Chiara, G. Kinney, J. Slimp, G.S. Lee, S. Oliaei, J.A. Perkins // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2009. – V. 73(10). – P. 1348-1352.
96. Churchill, P. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review / P. Churchill, D. Otal, J. Pemberton, A. Ali, H. Flageole, J.M. Walton // *J. of Pediatric Surgery.* – 2011. – V. 46. – P. 912-922.
97. Colbert, S.D. Lymphatic malformations of the head and neck-current concepts in management / S.D. Colbert, L. Seager, F. Haider, B.T. Evans, R. Anand, P.A.Brennan // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2013. – V. 51(2). – P. 98-102.
98. Cursiefen, C. Orbital lymphangioma with positive immunohistochemistry of lymphatic endothelial markers (vascular endothelial growth factor receptor 3 and podoplanin) / C. Cursiefen, U. Schlötzer-Schrehardt, S. Breiteneder-Geleff, L.M. Holbach // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2001. – V. 239(8). – P. 628-632.
99. Danial, C. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations / C. Danial, A.L. Tichy, U.Tariq, G.L. Swetman, P. Khuu, T.H. Leung, L. Benjamin, J. Teng, S.S. Vasanawala, A.T.Lane // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – V. 70(6). – P. 1050-1057.
100. Da Ros, V. Lymphographic-Like Technique for the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformation Components of <3 mm / V. Da Ros, M. Iacobucci, F. Puccinelli, L. Spelle, G. Saliou // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2018. – V. 39(2). – P. 350-354.
101. Defnet, A.M. Pediatric lymphatic malformations: evolving understanding and therapeutic options / A.M. Defnet, N. Bagrodia, S.L. Hernandez, N. Gwilliam, J.J. Kandel // *Pediatr Surg Int.* – 2016. – V. 32(5). – P. 425-433.
102. De Lagausie, P. Abdominal lymphangiomas in children: interest of the laparoscopic Approach / P. de Lagausie, A. Bonnard, D. Berrebi, O. Lepretre, L. Statopoulos, A. Delarue, J.M. Guys // *Surgical Endoscopy.* – 2007. – V. 21. – P.1153–1157.

103. De Maria, L., Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis / L. De Maria, P. De Sanctis, K. Balakrishnan, M. Tollefson, W. Brinjikji // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders.* – 2020. – V. 8(1). – P. 154-164.
104. Dequanter, D. Mesenteric cysts. A case treated by laparoscopy and a review of the literature / D. Dequanter, J.C. Lefebvre, P. Belva, M. Takieddine, P. Vaneukem // *Surg Endosc.* – 2002. – V.16 (10). – P.1493.
105. di Blasio, L. PI3K/mTOR inhibition promotes the regression of experimental vascular malformations driven by PIK3CA-activating mutations / L. di Blasio, A. Puliafito, P.A. Gagliardi, V. Comunanza, D. Somale, G. Chiaverina, F.Bussolino, L.Primo // *Cell Death Dis.* – 2018. – V. 9(2). – P. 45.
106. Dickerhoff, R. Cyclophosphamide in non-resectablecystic hygroma/ R. Dickerhoff, V.U. Bode // *Lancet.* – 1990. – V.335. – P.1474-1475.
107. Dong, J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular malformations: A protocol for systematic review and meta-analysis / J. Dong, D. Han, D. Wang, H. Lu, X. Wang // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – V. 99 (40). – e 22596.
108. Dunev, V.R. Retroperitoneal cystic lymphangioma a case report / V.R. Dunev, P.P. Genov, I.V. Kirilov, V.D. Mladenov // *Urol Case Rep.* – 2020. – V. 35. – e 101555.
109. Eliasson, J.J. An 8-year population description from a national treatment centre on lymphatic malformations / J.J. Eliasson, I. Weiss, H.E. Hogevoid, N. Oliver, R. Andersen, K. Try, K.A. Tonseth // *J Plast Surg Hand Surg.* – 2017. – V. 51(4). – P. 280-285.
110. Ellis, C.L. Adrenal lymphangioma: clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of a rare lesion / C.L. Ellis, P. Banerjee, E. Carney, R. Sharma, G.J. Netto // *Hum Pathol.* – 2011. – V. 42(7). – P. 1013-1018.
111. Elluru, R. G. Lymphatic malformations: diagnosis and management / R. G. Elluru, K. Balakrishnan, H.M. Padua // *Seminars in pediatric surgery.* – 2014. – V. 23(4). – P. 178–185.

112. Emery, P.J. Cystic hygroma of the head and neck. A review of 37 cases / P.J. Emery, C.M. Bailey, J.N.G.Evans // *J Laryngol Otol.* – 1984. – V. 98(6). – P.613-619.
113. Farnoosh, S. Efficacy of doxycycline and sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy in pediatric head and neck lymphatic malformations / S. Farnoosh, D. Don, J. Koempel, A. Panossian, D. Anselmo, P. Stanley // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2015. – V. 79(6). – P. 883-887.
114. Fernandes, S. Sclerosing agents in the management of lymphatic malformations in children: A systematic review / S. Fernandes, P.Yeung, M. Heran, D. Courtemanche, N. Chadha, R. Baird // *Journal of pediatric surgery.* – 2022. – S0022-3468(22)00031-8.
115. Földi, M. Anatomical and physiological basis for physical therapy of lymphedema / M. Földi // *Experientia Suppl.* – 1978. – V. 33. – P.15-18.
116. Freixo, C. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review / C. Freixo, V. Ferreira, J. Martins, R. Almeida, D. Caldeira, M. Rosa, J. Costa, J. Ferreira // *J Vasc Surg.* – 2020. – V. 71(1). – P. 318-327.
117. Furuse, K. Lymphatic Malformation Treated with Lymphatic Malformation-Venous Anastomosis Under Local Anesthesia / K. Furuse, M. Kato, Y. Morishita, T. Kumagai, S. Nakatsukasa, T. Kuwata // *Plastic and reconstructive surgery. Global open.* – 2020. – V. 8(7). – e2974.
118. Gallego Herrero, C. Percutaneous sclerotherapy of pediatric lymphatic malformations: experience and outcomes according to the agent used / C. Gallego Herrero, V. Navarro Cutillas // *Radiologia.* – 2017. – V. 59(5). – P. 401-413.
119. Gasparella, P. Chylous content might determine the optimal surgical approach for mesenteric lymphatic malformations in childhood / P. Gasparella, B. P. Beqo, E. Q. Haxhija, C. Castellani, C. Arneitz, E. Sorantin, E. Kampelmühler, G. Singer, H. Till // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders.* – 2022. – V. 10(2). – P. 430-435.

120. Ghaffarpour, N. Surgical excision is the treatment of choice for cervical lymphatic malformations with mediastinal expansion / N. Ghaffarpour, C.M. Burgos, T. Wester // *J Pediatr Surg.* – 2018. – V. 53(9). – P. 1820-1824.
121. Goetsch, E. Hygroma colli cysticum and hygroma axillare pathologic and clinical study and report of twelve cases. *Arch Surg.* – 1938. – V. 36. – P. 394-479.
122. Goswamy, J. Radiofrequency ablation in the treatment of paediatric microcystic lymphatic malformations / J. Goswamy, S.E. Penney, I.A. Bruce, M.P. Rothera // *J Laryngol Otol.* – 2013. – V. 127(3). – P. 279-284.
123. Grekova, Y.N. Lymphangioma of the penis / Y.N. Grekova, N.V. Zilberberg, N.P. Toropova, E.I. Kuznetsova, V.A. Igliev // *Urologiia.* – 2019. – V. (2). – P. 64-66.
124. Ha, J. A review of the management of lymphangiomas / J. Ha, Y.C. Yu, F. Lannigan // *Curr Pediatr Rev.* – 2014. – 10(3). – P. 238-248.
125. Herbreteau, D. Percutaneous embolization with Ethibloc of lymphatic cystic malformations with a review of the experience in 70 patients / D. Herbreteau, M. Riche, O. Enjolras, M. Khayata, F. Lemarchand-Venencie, M. Borsik, M. Brette, D. Reizine, J. Merland // *International angiology: a journal of the International Union of Angiology.* – 1993. – V. 12(1). – P. 34-39.
126. Horbach, S.E. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: a systematic review of sclerosing agents / S.E. Horbach, M.M. Lokhorst, P. Saeed, C.M. de Gouyon Matignon de Pontouraude, A. Rothova, C.M. van der Horst // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2016. – 69(3). – P. 295–304.
127. Horbach, S.E. Patient-Reported Outcomes of Bleomycin Sclerotherapy for Low-Flow Vascular Malformations and Predictors of Improvement / S.E.R. Horbach, J.S. van de Ven, P.T. Nieuwkerk, P.I. Spuls, C.M.A.M. van der Horst, J.A. Reekers // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2018. – 41(10). – P.1494-1504.
128. Huang, H.Y. 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 / H.Y. Huang, C.C. Ho, P.H. Huang, S.M. Hsu // *Lab Invest.* – 2001. – V.81. – P.1729-1734.

129. Impellizzeri, P. Sclerotherapy for cervical cystic lymphatic malformations in children. Our experience with computed tomography-guided 98% sterile ethanol insertion and a review of the literature / P. Impellizzeri, C. Romeo, F.A. Borruto, F. Granata, G. Scalfari, F.S. De Ponte, M. Longo // *J Pediatr Surg.* – 2010. – V. 45(12). – P. 2473-2478.

130. ISSVA Classification of Vascular Anomalies©. 2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Accessed. [Electronic resource]: <http://www.issva.org/classification>.

131. Itakura, E. VEGF-C and VEGFR-3 in a series of lymphangiomas: is superficial lymphangioma a true lymphangioma / E. Itakura, H. Yamamoto, Y. Oda, M. Furue, M. Tsuneyoshi // *Virchows Arch.* – 2009. – 454(3). – P. 317-325.

132. Jain, R. Sonographically guided percutaneous sclerosis using 1% polidocanol in the treatment of vascular malformations / R. Jain, S. Bandhu, S. Sawhney, R. Mittal // *J Clin Ultrasound.* – 2002. – № 30. – P.416-423.

133. Jamal, N. Doxycycline sclerotherapy for pediatric head and neck macrocystic lymphatic malformations: a case series and review of the literature / N. Jamal, S. Ahmed, T. Miller, J. Bent, A. Brook, S. Parikh, A. Ankola // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2012. – V. 76(8). – P. 1127-1131.

134. Janardhan, H. P. Vascular and Lymphatic Malformations: Perspectives From Human and Vertebrate Studies / H. P. Janardhan, S. Saheera, R. Jung, C.M. Trivedi // *Circulation research.* – 2021. – V. 129(1). – P. 131–135.

135. Jiao-Ling, L. Treatment and prognosis of fetal lymphangioma / L. Jiao-Ling, W. Hai-Ying, Z. Wei, L. Jin-Rong, C. Kun-Shan, F.Qian // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – V. 231. – P. 274-279.

136. Johnson, C.M. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 1: classification, sonographic approach and vascular tumors / C.M. Johnson, O.M. Navarro // *Pediatr Radiol.* – 2017. – V. 47(9). – P. 1184-1195.

137. Jung E. The progression of mediastinal lymphangioma in utero / E. Jung, H.S. Won, P.R. Lee, I.S. Lee, A. Kim, J.H. Nam // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000. – V. 16. – P. 663–666.
138. Kalwani, N. M. Management of lymphatic vascular malformations: A systematic review of the literature / N. M. Kalwani, S.G. Rockson // *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders.* – 2021. – V. 9(4). – P. 1077–1082.
139. Kaipainen, A. Characterization of lymphatic malformations using primary cells and tissue transcriptomes / A. Kaipainen, E. Chen, L. Chang, B. Zhao, H. Shin, A. Stahl, S.J. Fishman, J.B. Mulliken, J. Folkman, S. Huang, M. Fannon // *Scand J Immunol.* – 2019. – V. 90(4):e12800.
140. Karajgikar, J. Pancreatic Lymphangioma: A Case Report and Literature Review / J. Karajgikar, S. Deshmukh // *J Comput Assist Tomogr.* – 2019. – V. 43(2). – P. 242-244.
141. Kato, M. Flow-oriented Venous Anastomosis to Control Lymph Flow of Lymphatic Malformation / Kato, M., Watanabe, S., Watanabe, A., & Iida, T. // *Plastic and reconstructive surgery. Global open.* – 2019. – V. 7(7). e2199.
142. Kaufman, G.E. Decompression of fetal axillary lymphangioma to prevent dystocia / G.E. Kaufman, M.E. D'Alton, T.M. Crombleholme // *Fetal Diagn Ther.* – 1996. – V. 11(3). – P. 218-220.
143. Khan, Z.A. Endothelial progenitor cells from infantile hemangioma and umbilical cord blood display unique cellular responses to endostatin / Z.A. Khan, J.M. Melero-Martin, X. Wu, S. Paruchuri, E. Boscolo, J.B. Mulliken, J. Bischoff // *Blood.* – 2006. – V. 108 – P. 915-921.
144. Kirsh, A. L. Tertiary lymphoid organs in lymphatic malformations. / A.L. Kirsh, S.L. Cushing, E.Y. Chen, S.M. Schwartz, J.A. Perkins // *Lymphatic research and biology.* – 2011. – V. 9(2). – P. 85-92.
145. Ko, K.H. Cavernous lymphangiomas of the breast mimicking breast cancer / K.H. Ko, E.K. Kim, H.Y. Kang, J. H. Youk // *J Ultrasound Med.* – 2009. – 28(7). – P. 973-976.

146. Kolay, S.K. Oral lymphangiomas - clinical and histopathological relations: An immunohistochemically analyzed case series of varied clinical presentations / S.K. Kolay, R. Parwani, S. Wanjari, P.J. Singhal // *Oral Maxillofac Pathol.* – 2018. – V. 22(1). – P.108-111.
147. Koo, H.J. Ethanol and/or radiofrequency ablation to treat venolymphatic malformations that manifest as a bulging mass in the head and neck / H.J. Koo, J.H. Lee, G.Y. Kim, Y.J. Choi, J.H. Baek, S.H. Choi, S.Y. Nam, S.Y. Kim, D.C. Suh // *Clin Radiol.* – 2016. – V. 71(10). – P. 1070.e 1–1070.e7.
148. Kronfli, A.P. Lymphatic malformations: a 20-year single institution experience / A.P. Kronfli, C.J. McLaughlin, A.E. Moroco, C.N. Grant // *Pediatr Surg Int.* – 2021. – V.37(6). – P.783-790.
149. Le Cras, T. D. Constitutively active PIK3CA mutations are expressed by lymphatic and vascular endothelial cells in capillary lymphatic venous malformation / T.D. Le Cras, J. Goines, N. Lakes, P. Pastura, A.M. Hammill, D.M. Adams, E. Boscolo // *Angiogenesis.* – 2020. – V. 23(3). – P. 425–442.
150. Lee, H.J. Percutaneous sclerotherapy using bleomycin for the treatment of vascular malformations / H.J. Lee, T.W. Kim, J.M. Kim, G.W. Kim, H.C. Ko, B.S. Kim, M.B. Kim, H.S. Kim // *Int J Dermatol.* – 2017. – V. 56(11). – P. 1186-1191.
151. Lee, S. Y. Genetic and Molecular Determinants of Lymphatic Malformations: Potential Targets for Therapy / S. Y. Lee, E. G. Loll, A. S. Hassan, M. Cheng, A. Wang, D. L. Farmer // *Journal of developmental biology.* – 2022. – V.10(1):11.
152. Lerat, J. Head and neck lymphatic malformation and treatment: clinical study of 23 cases / J. Lerat, C. Mounayer, A. Scomparin, S. Orsel, J.P. Bessede, K. Aubry // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* – 2016. – V. 133(6). – P. 393-396.
153. Li, W. The Management of Giant Cerviofacial Lymphatic Malformations in Children / W. Li, H. Xu, L. Zhao, X. Li // *J Craniofac Surg.* – 2019. – V. 30(6). – P. 553-555.

154. Li, J. Ultrasonographic diagnosis, classification, and treatment of cervical lymphatic malformation in paediatric patients: a retrospective study / J. Li, W. Zhong, X. Geng, X. Liu, X. Zhang, Y. Wang, H. Li // *BMC Pediatr.* – 2020. – V. 20(1). – P. 441.
155. Lioux, G. A Second Heart Field-Derived Vasculogenic Niche Contributes to Cardiac Lymphatics / G. Lioux, X. Liu, S. Temiño, M. Oxendine, E. Ayala, S. Ortega, R.G. Kelly, G. Oliver, M. Torres // *Developmental cell.* – 2020. – V. 52(3). – P.350-363.
156. Liu, Y.P. Prenatal diagnosis of abdominal lymphatic malformations / Y.P. Liu, Y.L. Huang, P.S. Tsai, D.C. Lin, C.P. Chen // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2021. – V. 60(1). – P. 13-19.
157. Lokmic, Z. Isolation of human lymphatic malformation endothelial cells, their in vitro characterization and in vivo survival in a mouse xenograft model / Z. Lokmic, G.M. Mitchell, N. Koh Wee Chong, J. Bastiaanse, Y.W. Gerrand, Y. Zeng, E.D. Williams, A.J. Penington // *Angiogenesis.* – 2014. – V. 17(1). – P. 1-15.
158. Markovic, J.N. Safety and efficacy of foam sclerotherapy for treatment of low-flow vascular malformations in children / J.N. Markovic, U. Nag, C.K. Shortell // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* – 2020. – V. 8(6). – P. 1074-1082.
159. Meirelles, D. P. Oral lymphatic malformations: A multicenter study of 208 cases and literature review / D. P. Meirelles, A.M. do Couto, L.Silva, L.G. Abreu, S. de Sousa, M. Custódio, S. Tarquinio, A.C. Batista, E.F. Mendonça, T.N. Libório-Kimura, B. Louredo, M.J. Romañach, B. de Andrade, C. Nonaka, P.M. Alves, L. de Sena, R.A. Mesquita, M. de Aguiar // *Head & neck.* – 2021. – V. 43(11). – P. 3562–3571.
160. Mikovic, Z. Intrauterine Treatment of Large Fetal Neck Lymphangioma with OK-432 / Z. Mikovic, R. Simic, A. Egic, T. Stosic Opincal, K. Koprivsek, D. Stanojevic, M. Bogavac, M. Popovac, V. Mandic // *Fetal Diagn Ther.* – 2009. – V. 26. – P. 102-106.

161. Mohan, A.T. Intralesional bleomycin injection in management of low flow vascular malformations in children / A.T. Mohan, S. Adams, K. Adams, D.A. Hudson // *J Plast Surg Hand Surg.* – 2015. – P. 49(2). – P. 116-120.
162. Morrison, C.P. A novel technique for the laparoscopic resection of mesenteric cysts / C. P. Morrison, S.A. Wemyss-Holden, G.J. Maddern // *Surg Endosc.* – 2002. – V. 16(1). – P.219.
163. Motz, K.M. OK432 versus doxycycline for treatment of macrocystic lymphatic malformations / K.M. Motz, K.B. Nickley, J.R. Bedwell, B. Yadav, P.C. Guzzetta, A.K. Oh, N.M. Bauman // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2014. – V. 123(2). – P. 81-88.
164. Mukul, S.K. Foam Polidocanol Sclerotherapy for Low-Flow Vascular Malformations of Tongue / S.K. Mukul, A. Singh, A. Kumar, S. Pandey, S. Singh, A.Kumar // *Ann Maxillofac Surg.* – 2019. – V. 9(2). – P. 257-260.
165. Müller-Wille, R. Vascular Anomalies (Part II): Interventional Therapy of Peripheral Vascular Malformations / R. Müller-Wille, M. Wildgruber, M. Sadick, W.A. Wohlgemuth // *Rofo.* 2018. – 10.1055/s-0044-101266.
166. Ninagawa, J. General anesthesia in a patient with Parkes Weber syndrome with high-output cardiac failure due to multiple arteriovenous fistulas complicated by severe aortic regurgitation / J. Ninagawa, Y. Yamada // *Journal of Anesthesia.* – 2010. – V. 24. – № 2. – P. 256-259.
167. Noshier, J.L. Vascular anomalies: A pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment / J.L. Noshier, M. Liszewski, V. Gendel, C.E. Gribbin. *World J Radiol.* – 2014. – V. 6(9). – P. 677-692.
168. Ogita, S. OK-432 therapy in 64patients with lymphangioma / S. Ogita, T.Tsuto, K. Nakamura, E. Deguchi, N. Iwai // *J. Pediatr Surg.* – 1994. –V.29. – P.784-785
169. Ogita, S. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? / S. Ogita, T. Tsuto, K. Nakamura, E. Deguchi, K. Tokiwa, N. Iwai // *J. of pediatric surgery.* – 1996. – V. 31(4). – P. 477-480

170. Okada, A. Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma / Okada A, Kubota A, Fukuzawa M et al. // J Pediatr Surg. – 1992. – V.27. – P. 440 - 443.
171. Olive, A. Axillary lymphatic malformations: Prenatal evaluation and postnatal outcomes / A. Olive, J.S. Moldenhauer, P. Laje, M.P. Johnson, B.G. Coleman, T. Victoria, A.W. Flake, N.S. Adzick // J Pediatr Surg. – 2015. – V. 50(10). – P. 1711-1715.
172. Oliver, G. The Lymphatic Vasculature in the 21st Century: Novel Functional Roles in Homeostasis and Disease / G. Oliver, J. Kipnis, G.J. Randolph, N.L. Harvey // Cell. – 2020. – V. 182(2). – P. 270–296.
173. Ono K. Fetus with prenatally diagnosed posterior mediastinal lymphangioma: characteristic ultrasound and magnetic resonance imaging findings / K. Ono, A. Kikuchi, S. Miyashita, Y. Iwasawa, K. Miyachi, S. Sunagawa, K. Takagi, T. Nakamura, H. Sago // Congenital Anomalies. –2007. – V. 47. – P. 158-160.
174. Parsi K. (2017) Management of Lymphatic Malformations. In: Kim YW., Lee BB., Yakes W., Do YS. (eds) Congenital Vascular Malformations. Springer, Berlin, Heidelberg.
175. Paula Pinho Matos, A. Prenatal diagnosis of cervical masses by magnetic resonance imaging and 3D virtual models: perinatal and long-term follow-up outcomes / A. Paula Pinho Matos, P. Teixeira Castro, L. de Barros Duarte, A. Dutra Moraes Barbosa, P. Daltro, T. Fazecas, R. Nogueira, H. Werner, E. Araujo Júnior // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – 33(13). – P. 2181-2189.
176. Peranteau, W.H. Prenatal growth characteristics of lymphatic malformations / W.H. Peranteau, S.D. Iyoob, M.M. Boelig, N. Khalek, J.S. Moldenhauer, M.P. Johnson, H.L. Hedrick, A.W. Flake, B.G. Coleman, N.S. Adzick // J Pediatr Surg. – 2017. – 52(1). – P. 65-68.

177. Pessanha, I. Complex lymphatic malformations in pediatrics: a review of treatment options / I. Pessanha, M. Bravo, C. Piedade, M. F. Lopes // *Minerva pediatrics*. – 2022. – V. 74(1). – P. 70–80.
178. Pizzuto, M.P. A comparison of microbipolar cautery dissection to hot knife and cold knife cautery tonsillectomy / M.P. Pizzuto, L. Brodsky, L. Duffy, J. Gendler, E. Nauenberg // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2000. – V.52. – P.239-246.
179. Principe, D. R. Massive adult cystic lymphangioma of the breast / D. R. Principe, J. Rubin, A. Raicu, C. Hagen // *Journal of surgical case reports*. – 2019. – 2. – P.1-3.
180. Poroos, F. Pediatric cystic lymphangioma of the retroperitoneum: A case report and review of the literature. F. Poroos, D. Petermann, S. Andrejevic-Blant, I. Labgaa, L. Di Mare. *Medicine*. – 2020. – V. 99(28), e20827.
181. Rasidaki, M. Prenatal diagnosis of a fetal chest wall cystic lymphangioma using ultrasonography and MRI: a case report with literature review / M. Rasidaki, S. Sifakis, E. Vardaki, E. Koumantakis // *Fetal Diagn Ther*. – 2005. – 20(6). – P. 504-507.
182. Rahal, M.J.H. Elbow Cystic Lymphangioma in an 8-Month-Old Boy / M.J.H. Rahal, M.R. Abou Al Ezz, R.A. El Hajj, J.Z. Chokor, S.M. Nasser, R.C. Moucharafieh // *Case Rep Orthop*. – 2019. – V. 2019: 8762614.
183. Rosado R. Laparoscopic resection of a mesenteric cyst: presentation of a new Case / R. Rosado, B. Flores, P. Medina, D. Ramírez, J. Silic // *J Laparoendosc Surg*. –1996. –V.6 (5). – P.353-355.
184. Ruano, R. Prenatal diagnosis of posterior mediastina lymphangioma by two- and threedimensional ultrasonography/ Ruano R., Tkashi E., Schultz R. et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2008. – Vol. 31. – P. 697–700.
185. Sabin, F.R. On the origin of the lymphatic system from the veins, and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat*. – 1902. – 1 –P. 367-389.

186. Saccone, G. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal chest wall cystic lymphangioma: An Italian case series / G. Saccone, L. Di Meglio, L. Di Meglio, F. Zullo, M. Locci, F. Zullo, V. Berghella, A. Di Meglio // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2019. – V. 236. – P. 139-142.
187. Sadick, M. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies / M. Sadick, R. Müller-Wille, M. Wildgruber, W.A. Wohlgemuth // *Rofo.* – 2018. – V. 190(9). – P. 825-835.
188. Sanlialp, I. Sclerotherapy for lymphangioma in children / I. Sanlialp, I. Karnak, F.C. Tanyel, M.E. Senocak, N. Büyükpamukçu // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2003. – 67(7). – P. 795-800.
189. Schumacher, M. Treatment of venous malformations comparison to lymphatic malformations / M. Schumacher, U. Ernemann, A. Berlis, J. Weber // *Lymphology.* – 2008. – V.41. – P.139-146.
190. Scuglia, M. Operative Management of Neonatal Lymphatic Malformations: Lesson Learned From 57 Consecutive Cases / Scuglia, M., Conforti, A., Valfrè, L., Totonelli, G., Iacusso, C., Iacobelli, B. D., Meucci, D., Viggiano, M., Fusaro, F., Diociaiuti, A., Morini, F., El Hachem, M., & Bagolan, P. // *Frontiers in pediatrics* – 2021. – V. 9:709223.
191. Shayesteh, S. Intra-abdominal lymphangioma: A case report / S. Shayesteh, K.J. Salimian, D.F. Fouladi, A. Blanco, E.K. Fishman, S. Kawamoto // *Radiology case reports.* – 2020. – V. 16(1). – P. 123–127.
192. Sharma, J.V.P. Cystic lymphangioma in adult-a rare case scenario or a misdiagnosis? / J.V.P. Sharma, F.N. Kazi // *J Surg Case Rep.* – 2021. – 2021(3): rjab062.
193. Shaye, D.A. A. Self-compounded Doxycycline Sclerotherapy for the Treatment of Lymphatic Malformations in Low-Resource Settings / D.A. Shaye, C.A. Burks, S.K. Gadkaree, I. Ncogoza, G. Tuyishimire, V. Nyabyenda, A. Gassore // *World J Surg.* – 2020. – V.44(11). – P. 3616-3619.

194. Shergill, A. Doxycycline sclerotherapy in children with lymphatic malformations: outcomes, complications and clinical efficacy / A. Shergill, P. John, J.G. Amaral // *Pediatr Radiol.* – 2012. – V. 42(9). – P. 1080-1088.
195. Singh, P. Giant neonatal thoraco-abdominal lymphatic malformations treated with sildenafil: a case report and review of the literature / P. Singh, P. Singh, D. Mundy // *J Neonatal Perinatal Med.* – 2013. – V. 6(1). – P. 89-92.
196. Smith, M.C. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations / M.C. Smith, M.B. Zimmerman, D.K. Burke, N.M. Bauman, Y. Sato, R.J. Smith // *Laryngoscope.* – 2009. – V. 119(1). – P. 107-115.
197. Song, T.B. Fetal axillary cystic hygroma detected by prenatal ultrasonography: a case report / T.B. Song, C.H. Kim, S.M. Kim, Y.H. Kim, J.S. Byun, E.K. Kim // *J Korean Med Sci.* – 2002. – V. 17(3). – P. 400-402.
198. Tang, X.F. Splenic lymphangioma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 18 cases and review of literature / X.F. Tang, W.Y. Zhang, G.D. Li, L.L. Jiang, W.P. Liu // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2007. – V.36(2). – P. 98-101.
199. Thomas, D.M. Doxycycline Sclerotherapy Is Superior in the Treatment of Pediatric Lymphatic Malformations / D.M. Thomas, M.M. Wieck, C.N. Grant, A. Dossa, D. Nowicki, P. Stanley, C. Zeinati, L.K. Howell, D.M. Anselmo // *J Vasc Interv Radiol.* – 2016. – V. 27(12). – P. 1846-1856.
200. Thorburn, C. Expectant management of pediatric lymphatic malformations: A 30-year chart review / C. Thorburn, D.J. Price. – 2022. – S0022-3468(22)00024-0.
201. Tian, R. Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: Single center report of 56 cases / R. Tian, Y. Liang, W. Zhang, J. Wang, Y. Shan, H. Gao, C. Xie, J. Li, M. Xu, S. Gu // *J Pediatr Surg.* – 2020. – V. 55(11). – P. 2454-2458.
202. Torcasio, A. Cystic hygroma of the breast: a rare lesion / A. Torcasio, S. Veneroso, M.I. Amabile, M. Biffoni, G. Martino, M. Monti, O. Tintisona, V. Pasta // *Tumori.* – 2006. – V. 92(4). – P.347-350.

203. Tu, J.H. Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population / J.H. Tu, H.M. Do, V. Patel, K.W. Yeom, J.M.C. Teng // *J Neurointerv Surg.* – 2017. – V. 9(10). – P. 1023-1026.
204. Wang, L.C. Treatment of hemorrhagic lymphatic malformation of the tongue with a pulsed-dye laser / L.C. Wang, A.L. Krunic, M.M. Medenica, K. Soltani, S. Busbey // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – V. 52(6). – P. 1088-1090.
205. Wang, Q. Successful Sclerotherapy for Cervicofacial Macrocystic Lymphatic Malformations Using Polidocanol and Pingyangmycin Combined Foam Sclerosants / Q. Wang, Q. Zhou, Z. Zhao, C. Liu, J. Zheng // *Lymphatic research and biology.* – 2022. – 10.1089/lrb.2021.0053.
206. Wang, S. Clinical analysis of surgical treatment for head and neck lymphatic malformations in children: a series of 128 cases / S. Wang, J. Du, Y. Liu, J. Zhang, W. Ge, Y. Zhang, Y. Guo, Y. Li, X. Zhang, X. Li, Y. Yu, Y. Jin, Y. He, J. Shi, J. Tai, X. Ni // *Acta Otolaryngol.* – 2019. – V. 139(8). – P. 713-719.
207. Wang, Y. Application of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-facial lymphatic malformations in children / Y. Wang, J. Chen, X. Li // *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery.* – 2022.0 – V. 36(3). – P. 167–171.
208. Wendling, P. Hemangioma Risk Tied to Low Birth Weight / P. Wendling // *Ob. Gyn. News.* - 2008.
209. Wiegand, S. Localization of lymphatic malformations of the neck / S. Wiegand, A. Ott, A.P. Zimmermann, T. Wilhelm, B. Eivazi, J.A. Werner. *Lymphat Res Biol.* – 2013. – V. 11(2). – P. 101-103.
210. Yan, X. The Roles of Neuropilin 2/VEGF-C Axis in a Series of Recurrent Lymphangioma / X. Yan, N. Zheng, X. Xiong, X. Duan, J. Yang, H. Bian, Z. Zhu, X. Xiong, X. Chen // *Eur J Pediatr Surg.* – 2020. – V.30(4). – P. 337-342.
211. Yılmaz, H. Single center experience with intralesional bleomycin sclerotherapy for lymphatic malformations / H. Yılmaz, Ö. Yılmaz, İ. Çamlıdağ, Ü. Belet, H. Akan // *Jpn J Radiol.* – 2017. – V. 35(10). – P. 590-596.

212. Zadvinskis, D.P. Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: embryology and pathogenesis / D.P. Zadvinskis, M.T. Benson, H.H. Kerr, A.A. Mancuso, A.A. Cacciarelli, B.L. Madrazo, M.F. Mafee, K. Dalen Radiographics. – 1992. – V.12(6) – P. 1175-1189.

213. Zaki, S. Sturge-Weber syndrome with bilateral facial nevus and early cerebral calcification / S. Zaki, V. Lad. // Journal of Pediatric Neurosciences. – 2011. – V. 6(2). – P. 114-115.

214. Zobel, M. J. Management of cervicofacial lymphatic malformations requires a multidisciplinary approach / M. J. Zobel, D. Nowicki, G. Gomez, J. Lee, L. Howell, J. Miller, C. Zeinati, D. M. Anselmo // Journal of pediatric surgery. – 2021. – V. 56(5). – P. 1062-1067.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2711257

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФАНГИОМ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Акрамов Наиль Рамилович (RU), Филатов Владимир Сергеевич (RU), Подшивалин Андрей Александрович (RU), Поспелов Михаил Сергеевич (RU), Зыкова Мария Александровна (RU), Чигвинцев Григорий Евгеньевич (RU)*

Заявка № 2019115005

Приоритет изобретения 15 мая 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 января 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 15 мая 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2738679

Способ лечения лимфангиом

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Нурмеев Ильдар Наилевич (RU), Миролюбов Леонид Михайлович (RU), Филатов Владимир Сергеевич (RU), Зыкова Мария Александровна (RU)*

Заявка № 2020121866

Приоритет изобретения 26 июня 2020 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 декабря 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 26 июня 2040 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Исхоев