

На правах рукописи

Зыкова Мария Александровна

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

3.1.11. Детская хирургия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научный руководитель:

Нурмеев Ильдар Наилевич, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Поляев Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, г.Москва, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, заведующий отделением.

Абушкин Иван Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей и детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России.

Защита состоится «11» октября 2022 года в 9 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного высшего образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 , стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте: <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « ____ » июля 2022 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Лимфангиомы (лимфатические мальформации - ЛМ) у детей являются сложной малоизученной сосудистой патологией лимфатического характера, и их радикальное излечение, вследствие необходимости деликатной мобилизации с учётом анатомии, функции и эстетики поражённой лимфангиомой области, является неразрешённой задачей [De Maria, L., 2020]. В группе врождённых сосудистых аномалий (СА) лимфатические мальформации занимают второе место по частоте (12 %) после венозных мальформаций [Sadick M., 2018]. К СА относят сосудистые опухоли, характеризующиеся повышенной пролиферацией эндотелия, и сосудистые мальформации, в патогенезе которых лежат мезенхимальные и ангиогенетические нарушения [Кашин А.Д., 2020]. 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 [Johnson C.M., 2017; Müller-Wille R., 2018]. 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 [Пури П., 2009; Комелягин Д.Ю., 2019; Донюш Е.К., 2020]. 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 [Агапов В.С., 2005; Ко К.Н., 2009; Torcasio A., 2006]. В диагностике лимфангиом различных локализаций высокоинформативными являются ультразвуковое исследование (в том числе пренатальная эхография), рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография [Nosher J.L., 2014; Рогинский В.В., 2015; Sadick M., 2018].

Лидирующую роль в тактике лечения, по мнению ряда учёных, занимает хирургический метод [Jung E., 2000; Jain R., 2002; Пури П., 2009; В.Н.; Демидов, Н.В., 2016; Поддубный И.В., 2019], в том числе этапные оперативные вмешательства [Рогинский В.В., 2015; Комелягин Д.Ю., 2019]. В ряде стран ведущими предстают сразу два отдельных метода лечения: хирургический и метод склеротерапии [Principe D.R., 2019]. 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. Сопоставляя риски инвазивных вмешательств с потенциальными преимуществами, некоторые учёные отводят склеротерапии ведущую роль [Müller-Wille R., 2018]. Напротив, ряд учёных применяет склеротерапию только как дополнительный метод при обработке оставшихся после операции кист и, преимущественно, в лечении макрокистозных мальформаций [Рогинский В.В., 2015].

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 [Поддубный И.В., 2019, Müller-Wille R., 2018], видео-ассистированное удаление лимфангиом из нескольких хирургических доступов [Поддубный И.В., 2018]. Применение малоинвазивных пункционных методик позволяет добиться значительного уменьшения объёма лимфангиомы и избежать хирургического удаления в 50% случаях [Поляев Ю.А., 2011]. Несмотря на разнообразие многочисленных методов, результаты лечения не являются оптимальными, сохраняется высокий риск рецидива и пока не существует единого, универсального способа лечения [Донюш Е.К., 2020]. Необходимы дальнейшие изыскания, направленные на совершенствование лечебной тактики и разработки универсального алгоритма, удовлетворяющего всех специалистов [Cursiefen C., 2001].

Степень научной разработанности темы. В настоящее время варианты лечения лимфангиом: **хирургическое лечение** [Исаков, Ю.Ф., 2009; Ко, К.Н., 2009; Li J., 2020; Абушкин И.А., 2020; Денис А.Г., 2020; Рябов А.Б., 2019]: традиционные «открытые» вмешательства, частичные резекции, пункции, видео-эндоскопические операции. **Склеротерапия** [Herbreteau, D., 1993; Исаков, Ю.Ф., 2009; Li J., 2020; Абушкин И.А., 2020; Денис А.Г., 2020]: полость лимфангиомы облитерируется под действием различных препаратов: этанола, этоксисклерола, блеомицина, доксициклина, пицибанила (ОК-432), тетрадецилсульфата натрия; **выжидательная тактика. Радиочастотная абляция, лазерная терапия** [Денис А.Г., 2020]: используются для достижения точных областей поражения тканей (при лечении небольших, микрокистозных и поверхностных поражений слизистой оболочки). **СВЧ-гипертермия** [Поляев Ю.А., 2011]. **Комбинированное лечение:** сочетание нескольких методов (резекция лимфангиомы с дополнительным склерозированием во время операции). **Консервативное лечение:** пероральные медикаментозные препараты: силденафил, сиролimus [Донюш Е.К., 2020; Freixo C., 2020; Scuglia M., 2021; Zobel, M.J., 2021]. В нашей стране до сих пор не разработаны единые принципы и схемы терапии пациентов с СА [Донюш Е.К., 2020]; отсутствуют также международные практические рекомендации по лечению ЛМ разного типа и локализаций [De Maria, L., 2020; Bouwman F.C.M. 2021].

«Золотым стандартом» хирургического лечения является максимально полное иссечение лимфангиомы [Пури П., 2009; Батаев С.М., 2017; Нурмеев И.Н., 2020]. Хирургическое лечение представлено несколькими вариантами в зависимости от локализации, размеров образования, возраста ребёнка: лапароскопические и видеоассистированные операции [Соколов Ю.Ю., 2014; Поддубный И.В., 2018], торакоскопические операции, робот-ассистированные вмешательства [Кригер А.Г., 2014, 2018]. Внедряются новые технологии, к которым относят микробиполярную технику диссекции [Pizzuto M.P., 2000; Пури П., 2009], ультразвуковую деструкцию с нейронавигацией [Рогинский В.В., 2015; Батаев С.М., 2017], «хирургию малых пространств»,

эндоскопические вмешательства, в том числе в комбинациях с введением склерозирующих агентов. Хирургический метод лечения сопряжён с техническими сложностями радикального и одномоментного удаления лимфангиом при специфической топографии и характеризуется частотой рецидивов от 12% - при полном удалении, до 53% - при частичной резекции [Поляев Ю.А., 2011; Поддубный И.В., 2018; 2019], есть сообщения о 100% рецидивах при неполном удалении [Kalwani M.N., 2021]. Нередко операции сопровождаются осложнениями: длительной лимфореей, повреждением сосудисто-нервных структур, инфекционно-воспалительными процессами [Поддубный И.В., 2018].

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 [Bouwman F.C.M., 2021; Horbach S.E., 2016; Zobel, M.J., 2021]. Вопрос о склеротерапии до сих пор остаётся дискуссионным. Склерозирование ЛМ разными веществами и хирургическое лечение противопоставляются друг другу, нет единого мнения об эффективности и предпочтительности одного метода лечения над другим [Рогинский В.В., 2015; Müller-Wille R., 2018; Поддубный И.В., 2019]. Применение определённого склерозирующего агента в конкретных случаях основывается на мнении экспертов, т.к. отсутствуют международные практические рекомендации по лечению ЛМ разного типа и локализаций [Bouwman F.C.M., 2021, De Maria L., 2020]. 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.

Научная новизна исследования.

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. Данный способ существенно отличается от предложенных ранее вариантов консервативного лечения лимфангиом и оперативной тактики (Способа ишемизации лимфангиом у детей – патент России №2637821 от 2017 г.; Способа лечения лимфангиом в период ремиссии – патент России № 2295348 от 2007 г.; Способа лечения лимфангиом – патент России №2465838 от 2012 г.). Может применяться при макрокистозных, микрокистозных и смешанных формах ЛМ, направлен на радикальное излечение.

Дополнен метод пункционной 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 миниинвазивностью, 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 их применению при поверхностно локализованных и отграниченных лимфангиомах мягких тканей у детей.

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.

Методология 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. Для решения поставленных задач работа выполнялась в 3 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.

Положения диссертации, 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.

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 исследования.

Работа основывается на статистической выборке объёмом N-150 человек, полученной в ходе нерандомизированного клинического исследования пациентов с лимфангиомами различных локализаций. Выборка, достаточная для разбитого на три непересекающихся подвыборки, статистического анализа в зависимости от применённого вида оперативного вмешательства. 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. Статистический анализ полностью достоверен. Интерпретации полученных в ходе исследования результатов и выводы практически доказаны и логически обоснованы. 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» 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).

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

Внедрение результатов исследования. Разработанные способы лечения лимфангиом у детей применяются в работе отделения хирургии детей раннего возраста, отделения сердечно-сосудистой хирургии в Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан, что подтверждено актами о внедрении. Основные положения диссертационной работы включены в учебные программы для студентов на кафедре детской хирургии Казанского государственного медицинского университета (заведующий – д.м.н., профессор Миролюбов Л.М.).

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.

Публикации по результатам исследования. По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, в том числе 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В основу научно-исследовательской работы положены результаты лечения 150 пациентов с лимфангиомами различных локализаций, 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.

Критерии включения: 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). Дизайн исследования: когортное, ретроспективно-проспективное исследование. Анализ историй болезни пациентов, анамнеза, клинической картины, методов обследования, результатов оперативного лечения лимфангиом позволил получить нижеприведённые данные. Верификация диагноза проводилась по результатам патогистологического исследования, во всех наблюдениях соответствовала клинической картине и данным дооперационных инструментальных методов обследования.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Возраст пациентов: от рождения до 16 лет, мальчиков 83 (55,3%), девочек 67 (44,7%). Средний возраст составил 38 месяцев (Me=38 (13-67)).

По времени обращения в клинику преобладали пациенты в возрастном периоде с трёх до семи лет – 53 пациента (35,3%) и в возрастном периоде с года до трёх лет – 36 пациентов (24%). Число пациентов грудного возраста составило 25 (16,7%). Новорождённых детей было девять (6,0%). По времени выявления патологии лидирует период новорождённости: 56 пациентов (37,3%), из них у шести новорождённых ЛМ выявлена антенатально, а возрастной период с трёх до семи лет – на 2-м месте (30 пациентов – 20%). Лимфатические мальформации локализовались в области шеи – у 50 пациентов (33,33%), в области грудной клетки – у 28 (18,66%) и в области конечностей – у 30 пациентов (20,0%).

Методы обследования пациентов

Исследовались: возрастной состав пациентов, анамнез заболевания, время появления, локализация и тип ЛМ, способы хирургического лечения, гистологический материал, полученный в ходе операций. При осмотре пациента определяли локализацию, размеры ЛМ, взаимосвязь с окружающими тканями, характер её поверхности и спаянность с кожными покровами, подвижность. Всем 150 пациентам было выполнено ультразвуковое исследование, а 40 пациентам (26,7%) была дополнительно проведена РКТ, МРТ проведено пяти пациентам с ЛМ сложной локализации. Ультразвуковое исследование позволяло определить структуру, границы, топографию лимфангиом. Диагноз «лимфангиома» был подтвержден гистологическим исследованием у всех 150 пациентов. Анализ включал, кроме стандартного морфологического исследования, морфометрический расчёт изменчивости тканей (Г.Г.Автандилов, 1990-99гг). Согласно проведённым обследованиям и классификации ISSVA (Международное общество по изучению сосудистых аномалий) пациенты систематизировались следующим образом: макрокистозный

тип выявлен у 67 пациентов (44,67%), микрокистозный – у 28 (18,67%), смешанный – 55 (36,67%). Преобладали пациенты с макрокистозным типом ЛМ. Однако в совокупности микро- и смешанные ЛМ доминировали. Подготовка к оперативному вмешательству проводилась по общепринятым в хирургии стандартам: выполнялись общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на группу, резус-фактор и фенотип, биохимический анализ крови, электрокардиограмма. Оперативное лечение было проведено всем 150 пациентам (100%). Выполнялись оперативные вмешательства: а) классические хирургические вмешательства – удаления лимфангиом; б) резекции лимфангиом с дополнительным склерозированием (обработкой остаточных полостей спиртовым 5%-м раствором йода, 70%-м раствором этилового спирта); в) впервые разработанные коллективом авторов запатентованные способы лечения лимфангиом с применением видео-эндоскопии. У всех пациентов хирургический метод лечения с полным радикальным удалением ЛМ был приоритетным. В некоторых клинических случаях локализация лимфангиомы в смежных труднодоступных для полного иссечения областях диктовала необходимость интраоперационного применения склерозирующих препаратов.

Таблица 1

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

Показатели	Категории по видам операции	Число пациентов (Абс.)	Число 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, таблица 1. Статистически значимых различий в сравниваемых группах по полу ($p=0,485$), типу ЛМ ($p=0,066$) и локализации ($p=0,911$) не выявлено. По возрасту в I и II сравниваемых группах различий не выявлено, в III группе пациентов, оперированных видео-эндоскопическим доступом, преобладали пациенты до одного месяца, это было связано с необходимостью проведения малоинвазивного вмешательства в периоде новорождённости ($p<0,001$). Технология удаления лимфангиомы видео-эндоскопическим способом отражена в главе «Результаты собственных исследований» (с. 13-14). **Экспериментальная часть работы. Склерозирование in vitro.** Для оптимизации склеротерапии ЛМ и изучения патоморфологии воздействия склерозирующих агентов на эндотелий лимфангиомы и окружающую строму разработана схема эксперимента. Полученный в ходе операции материал резецированной лимфангиомы нарезали на девять фрагментов (величиной не более $0,5 \text{ см}^3$), после чего восемь фрагментов препарата лимфангиомы по одному подвергали обработке в чашках Петри растворами: 5% йода, 70% спирта, жидкой формой 3% тетрадецилсульфата натрия (препарат «Фибровейн»), пенной формой 3% тетрадецилсульфата натрия, раствором блеомицина

с экспозицией 3 и 5 минут соответственно. Для фиксации применяли раствор формалина 10%. Девятый фрагмент ткани лимфангиомы (для контроля), не обрабатывая склерозирующими агентами, помещали в формалин. Всего проведено пять серий исследований. Воздействие препарата осуществлялась путем 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 была получена непосредственно перед экспериментом путём смешивания раствора с воздухом в объёмном соотношении 1:1 трёхходовым краном. Финальным этапом эксперимента являлась стандартная обработка полученных препаратов, окраска гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизон, морфологическое исследование и морфометрия эндотелиальной выстилки лимфангиомы (Автандилов Г.Г., 1990-1999 гг.).

Статистическая обработка полученных данных. 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). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнения групп по количественному показателю выполнялись с помощью U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении трех 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 сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ [Гланц С., 1999].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все пациенты были подразделены на 3 группы по виду проведённого оперативного вмешательства. В I группу включены пациенты, которым выполнено радикальное иссечение лимфангиомы в пределах здоровых тканей ($n=72; 48\%$). Во II-ю группу пациенты, которым проведена частичная резекция с дополнительным введением склерозантов (70% этилового спирта, 5% спиртового раствора йода) ($n=70; 46,7\%$). В III группе ($n=8$) мы объединили пациентов, которым проводили видео-эндоскопические операции двух видов. В таблице 2 представлено распределение пациентов по видам проведённого лечения и по количеству рецидивов ЛМ в группах.

На базе отделения сердечно-сосудистой хирургии и хирургического отделения для детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан были разработаны и апробированы миниинвазивные видео-эндоскопические способы лечения лимфангиом мягких тканей. 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 (Патент России № 2465838 от 2012 г.). Таким способом были оперированы два пациента.

Радикальное удаление лимфангиомы мягких тканей у шести пациентов мы провели видео-эндоскопическим способом (Патент России № 2711257 от 2020 г.). Техника операции заключалась в следующем. Отграничивали рабочее пространство вокруг лимфангиомы 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 СО₂ до давления 6 мм рт.ст. со скоростью потока 7 л/мин, через первый троакар (рисунок 1). 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.

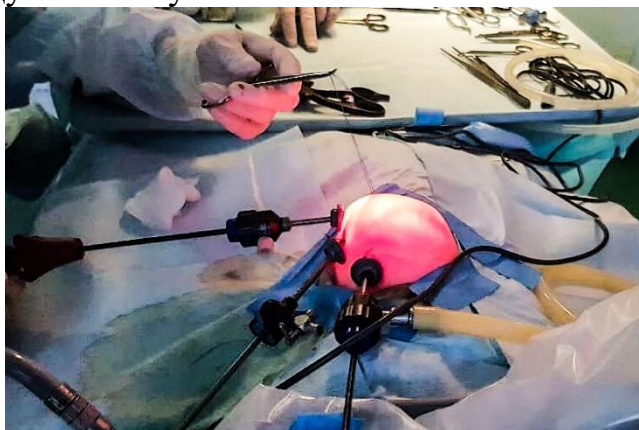


Рисунок 1. Вид операционного поля, установлены троакары.

Показаниями к удалению 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. Согласно литературному обзору запатентованных в последнем десятилетии способов лечения лимфангиом предложенный нами способ радикального удаления лимфангиом видео-эндоскопическим доступом существенно отличается и обладает рядом преимуществ: малой травматичностью, доступной визуализацией, хорошим косметическим эффектом; позволяет в 2 раза сократить время лимфоистечения, сократить сроки послеоперационного периода. Разработанный способ можно применять не только в случае однокамерных макрокистозных лимфангиом, но и в случае микрокистозных и смешанных поражений, трудно поддающихся склеротерапии.

Таблица 2

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

Группа	Вид лечения	Число, чел.	%	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

Малое число пациентов в III группе связано с выполнением видео-эндоскопических операций по удалению лимфангиом в периоде новорождённости. Данный факт не повлиял на статистический анализ. Изучение распределения рецидивов по группам показало отсутствие достоверных различий в группах согласно критерию $\chi^2 = 0.374$, ($p=0,541$).

В наших наблюдениях рецидивирующий процесс отмечался у 29 пациентов (19,3% от числа всех пролеченных больных с лимфангиомами), при этом восемь пациентов были первично оперированы ранее изучаемого промежутка времени, вошедшего в исследование. Рецидив отмечался у 21 пациента в этом же временном отрезке (за исследуемые 20 лет). При этом из 21 пациента 19 были оперированы дважды, а два пациента (из II-й группы) – трижды; (девять детей оперированы традиционным открытым доступом, у 12 пациентов операции сочетались с применением склерозирующих препаратов). Изучение распределения рецидивов по группам показало: в группе I – у 14 пациентов был рецидив (пять пациентов были оперированы ранее), во II группе

– рецидив был у 15 пациентов (три пациента были ранее оперированы), в группе III – рецидивов не отмечено, таблица 3.

Таблица 3

Анализ рецидива в зависимости от метода лечения (n=150)

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 ($p = 0,529$).

При анализе срока возникновения рецидива от начала лечения в зависимости от применённого метода операции нам не удалось выявить значимых различий ($p=0,694$). Рецидивы возникали в среднем через 12 и 24 месяца от начала лечения. При сопоставлении рецидива в зависимости от локализации ЛМ также не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,552$). Рецидивы отмечались при всех морфологических вариантах ЛМ, статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,232$). При сравнении рецидива в зависимости от возрастных групп были установлены статистически значимые различия: в группе детей, оперированных в периоде новорождённости, рецидивов не отмечено.

Анализ распределения рецидивов лимфангиом в разных группах пациентов позволяет заключить, что применение комбинированной со склерозированием методики лечения не приводит к значимому изменению частоты рецидивов у данных больных; локализация и тип ЛМ не влияет на вероятность возникновения рецидива; в группе проведённых операций в неонатальном периоде рецидивов не наблюдалось.

Проведён анализ показателей послеоперационного периода в зависимости от метода лечения в трёх изучаемых группах. 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 метода лечения, таблица 4.

Таблица 4.

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 удаление ЛМ < 0,001
	Резекция и склерозирование ЛМ	12	9 – 17	70	
	Видео-эндоскопические операции	8	8 – 13	8	

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

(Me-медиана; Q₁-Q₂ – верхний и нижний квартили; n-общее количество измерений; используемый метод Критерий Краскела–Уоллиса).

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.

Длительность госпитализации 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 3).

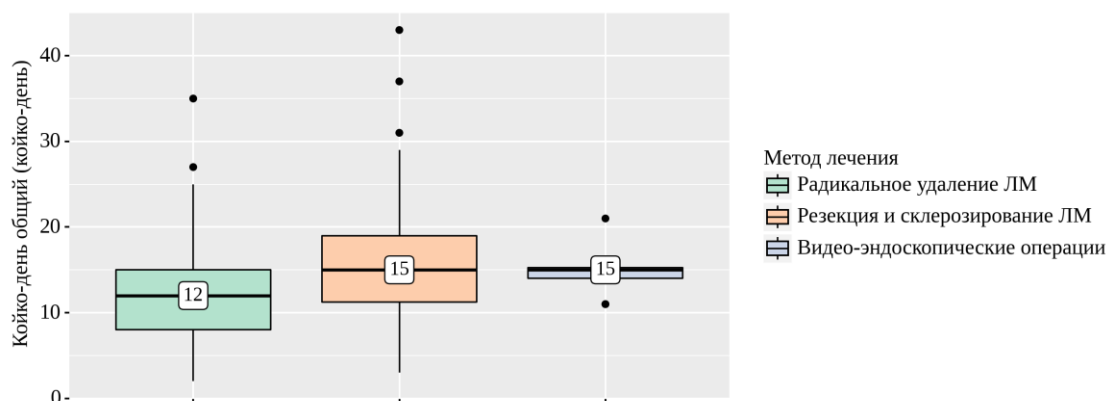


Рисунок 2 – Анализ количества койко-дней в зависимости от метода лечения

Средняя длительность периода лимфоистечения во II-й группе пациентов достоверно больше, чем в I-й группе пациентов ($p<0,05$). Проведение неполной резекции лимфангиомы в сочетании со склеротерапией приводят к удлинению сроков лимфоистечения. Из таблицы 4 следует, что длительность лимфоистечения во II-й группе пациентов, оперированных комбинированным способом, превышает почти в 2 раза длительность лимфоистечения после эндоскопических операций ($p=0,042$, $p<0,05$) (рисунок 3).

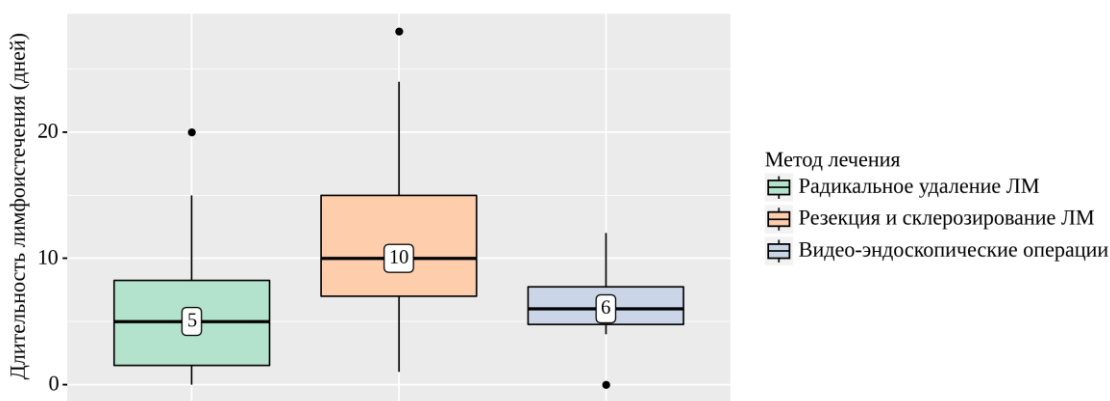


Рисунок 3 – Анализ длительности лимфоистечения в зависимости от метода лечения

При сравнении койко-дней после лимфоистечения (период заживления дренажной раны) в зависимости от метода лечения не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,452$).

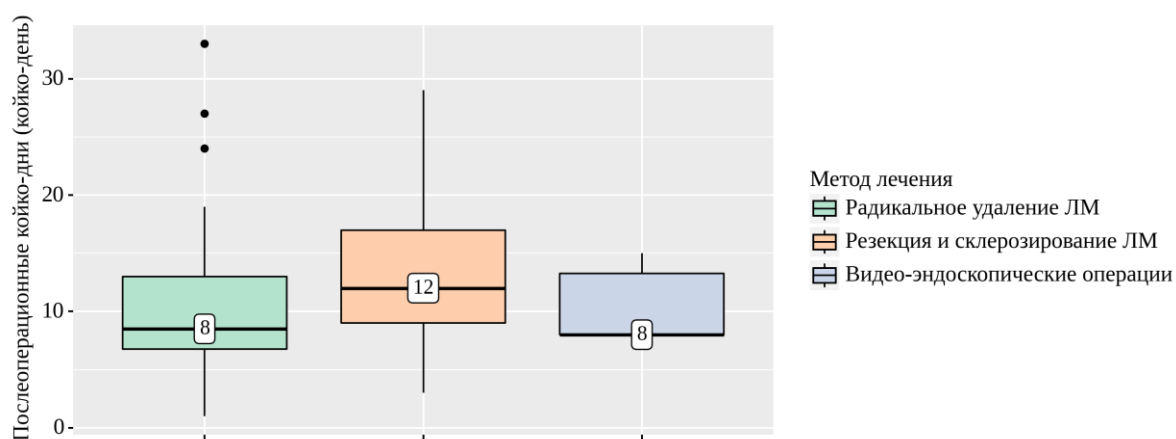


Рисунок 4 – Анализ количества послеоперационных койко-дней в зависимости от метода лечения

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 4).

Склеротерапия. Эксперимент *in vitro*.

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов лимфангиомы обнаружены изменения эндотелиального покрова под воздействием различных склерозирующих агентов. Мы проводили измерения показателей толщины эндотелия ЛМ (в каждом препарате по 25 замеров); в качестве контрольной группы были использованы средние показатели эндотелия нативной необработанной ЛМ этих же пациентов. Всего проведено 5 серий эксперимента. Был проведен анализ показателей толщины эндотелия ЛМ в зависимости от воздействия склерозанта и экспозиции, таблицы 6, 7, 8. Интерстициальный отёк, полнокровие сосудов МЦР, сладж-феномен и диапедез Ег были характерны после воздействия как спиртовых растворов (5% йода, 70% спирта), так и после обработки ткани 3%ТДС. Скопление в полости ЛМ жидкости с лимфоцитами отмечалось под действием 70% спирта и жидкой формы 3% ТДС. Сокращение эндотелия, его десквамация и мукоидное набухание стромы в большей мере были выражены под воздействием 70% спирта, жидкой и пенной формы ТДС. Появление в препаратах лимфангиомы выраженных деструктивных изменений было характерно для пенной формы 3%ТДС при 3-х и 5 минутной экспозиции.

Таблица 5.

Анализ динамики показателей эндотелия при склерозировании 5% йодом

Этапы наблюдения						p
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* Рйод 3 мин. – Контрольная группа

						(без склерозирования) $< 0,001$ Рйод 5 мин. – Контрольная группа (без склерозирования) $< 0,001$ Рйод 5 мин. – йод 3 мин. = 0,006
--	--	--	--	--	--	--

Показатели толщины эндотелия лимфангиомы в условных единицах (Ме-медиана; Q_1 - Q_2 – верхний и нижний квартили; n-общее количество измерений; min-минимальное значение показателя; max- максимальное значение показателя; y.e.=0,00065 мм). У показателей эндотелия отмечались статистически значимые изменения после воздействия 5% спиртового раствора йода по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таблица 6.

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

Показатели толщины эндотелия статистически значимо изменились после воздействия 70% этилового спирта ($p < 0,001$).

Таблица 7.

Анализ динамики показателей эндотелия при склерозировании 3%ТДС жидкой и пенной формой

Этапы наблюдения						p	p (пенная форма STS)
Контрольная группа (без склерозирования)		STS 3 мин./ STS пенная форма 3 мин.		STS 5 мин./ STS пенная форма 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	27,50 (n=100)	24,75 – 34,00/	28,00 (n=100)	23,00 – 35,00	< 0,001* psts _{3 мин.} – Контрольная группа (без	< 0,001* psts пена 3 мин. – Контрольная группа (без

		Пенная	Пенная	Пенная	Пенная	склерозирования) < 0,001	склерозирования) < 0,001
		форма	форма	форма	форма	psts 5 мин. –	psts пена 5 мин. –
		27,00	22,00 –	27,00	21,50 –	Контрольная	Контрольная
		(n=75)	32,50	(n=75)	32,00	группа (без	группа (без
						склерозирования) < 0,001	склерозирования) < 0,001

Анализ выявил, что у показателей эндотелия отмечались статистически значимые изменения после воздействия жидкой и пенной формы STS ($p < 0,001$).

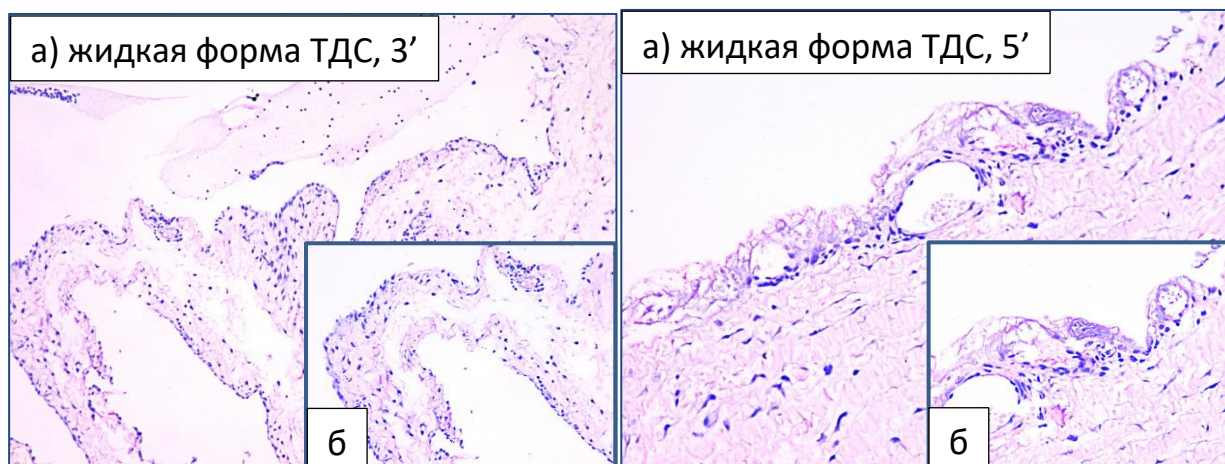


Рисунок 5,6. Результат воздействия жидкой формы тетрадецилсульфата натрия на эндотелий лимфангиомы, 3 мин. и 5 мин., эксперимент *in vitro*. Окраска гематоксилин и эозин. А) Микрофотография x10, б) Микрофотография x20, в) Микрофотография x40.



Рисунок 7. Результат воздействия пенной формы ТДС, 3 мин., эксперимент *in vitro*. Разрушение эндотелия лимфангиомы. Окраска гематоксилин-эозин. а) Микрофотография x20. б) Микрофотография x40.

Сравнительная характеристика показателей толщины эндотелия лимфангиомы в эксперименте позволяет заключить, что 70% этиловый спирт и 3% тетрадецилсульфат натрия (жидкая и пенная формы) по нашим данным оказывают более сильное воздействие на эндотелий лимфангиомы. 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 стромальные элементы (рисунок 5,6). При 5-минутной экспозиции на препарате большего увеличения (рисунок 6б) участок лимфангиомы с тотальной десквамацией эндотелия. Выражена вакуолизация клеток, дистрофические процессы идут с разрушением ядер (кариопикноз, кариолизис, кариорексис). Полная десквамация эндотелия при 3-х минутной экспозиции более выражена при обработке пенной формой тетрадецилсульфата натрия (до 90%) (рисунок 7), что отмечалось в 4-х сериях эксперимента, по сравнению с жидкой формой, при которой отмечается 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 обозначались отёк, застойное полнокровие в сосудах МЦР, сладж-феномен, а также признаки тканевой ишемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании проведён анализ результатов лечения пациентов с лимфангиомами за 20-летний период и сравнительный анализ рецидивов. Рецидивирующий процесс наблюдался у 29 пациентов, что составило 19,3% от числа прооперированных с лимфангиомой пациентов. Полученные результаты лечения соотносятся с исследованиями Alqahtani, A. (1999), Ardiçlı, B. (2016), Baĵaj, Y.C. (2011), Поляева Ю.А. (2011, 2013), Kalwani, N.M.(2021). Разработан и внедрён в клиническую практику способ лечения лимфангиом, позволяющий проводить радикальное удаление локализованных лимфангиом мягких тканей видео-эндоскопическим доступом. Новый способ лечения отличается радикальностью удаления лимфангиомы, техническим исполнением и конечным результатом лечения, позволяет в два раза сократить время лимфоистечения, сократить сроки послеоперационного периода. В эксперименте по обработке ткани лимфангиомы склерозирующими агентами проведено изучение патоморфологии воздействия различных склерозантов на эндотелий лимфангиомы и установлены статистически значимые изменения эндотелия до полной деструкции, что позволяет на практике выбрать оптимальную экспозицию воздействия на резидуальную ткань лимфангиомы.

Практическим и научным результатом исследования стало дополнение алгоритма хирургической тактики при лимфангиомах у детей с включением: нового способа лечения; 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 8. Алгоритм хирургической тактики при диагностике лимфангиомы.

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 два 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Зыкова М.А. Эволюция методов лечения лимфангиом у детей / И.Н. Нурмеев, М.А. Зыкова, Г.Ш. Мансурова, А.М. Закирова, Т.Л. Зефилов //Дневник казанской медицинской школы. – 2019. – № 2 (24). – С. 56-59.; 4/0,8 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,131.

2. Зыкова М.А. Возможности одномоментного радикального удаления лимфангиом у детей. Результаты проспективного когортного исследования в параллельных группах/И.Н. Нурмеев, М.А. Зыкова, Л.М. Миролюбов// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 65:(5). – С. 189-193.; 5/1,66 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,873.
3. Зыкова М.А. Возможности видео-эндоскопического удаления лимфангиом мягких тканей у новорождённых /И.Н. Нурмеев, М.А. Зыкова, Л.М. Миролюбов, А.А. Подшивалин//Детская хирургия. – 2020. – № 24(4). – С.244-248.; 5/1,25 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,356.
4. Зыкова М.А. Особенности лечения лимфатических мальформаций у детей с применением видео-эндоскопического оборудования/ И.Н. Нурмеев, М.А. Зыкова, Л.М. Миролюбов, А.А. Подшивалин// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 65:(5). – С. 232-238.; 7/1,75с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,873.
5. Зыкова М.А. Видеоэндоскопический метод лечения лимфатической мальформации у новорождённого ребёнка / М. А. Зыкова, И. Н. Нурмеев, А. А. Подшивалин // Детская хирургия. – 2021. – Т. 25. – № S1. – С. 37.; 1/0,33. Импакт-фактор РИНЦ – 0,356.
6. Зыкова М.А. Видео-эндоскопический способ удаление лимфангиом /М.А. Зыкова, И.Н. Нурмеев, Л.М. Миролюбов, А.А. Подшивалин // Материалы XXXVI Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии», 2021, г. Казань. Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т.27 – 2/2021. – С.228.; 1/0,25. Импакт-фактор РИНЦ - 0,519.
7. Зыкова М.А. Опыт лечения лимфатических мальформаций у детей и анализ рецидивов / М.А. Зыкова, И.Н. Нурмеев // Мировые научные исследования и разработки в эпоху цифровизации: сборник статей XV Международной научно-практической конференции, Ростов-на-Дону, 25 ноября 2021 года. – Ростов-на-Дону: Южный университет (ИУБиП), 2021. – С. 273-278.; 6/3 с.
8. Зыкова М.А. Варикозное расширение вен у подростков: проспективное когортное исследование / Л. М. Миролюбов, И. Н. Нурмеев, В. И. Морозов, М.А. Зыкова, А.Л. Миролюбов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 5. – С. 183-187.; 5/1 с. Импакт-фактор РИНЦ – 0,873.
9. Зыкова М.А. Хирургическое лечение новорожденных с объёмными образованиями / А. А. Подшивалин, Р. Ф. Шавалиев, Р. З. Шаммасов, Н.Р. Акрамов, Е.И. Низамутдинова, М.А. Зыкова, Е.В. Бобылёва, Г.И. Сагеева, Г.Е. Чигвинцев // Онкопедиатрия. – 2014. – № 3. – С. 69.; 1/0,11.
- 10.Зыкова М.А. Опыт лечения и новые подходы в терапии лимфатических мальформаций у детей / М. А. Зыкова, И. Н. Нурмеев // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11. – № S. – С. 54.,1/0,5. Импакт-фактор РИНЦ –0,411.
- 11.Зыкова М.А. Новые возможности хирургического лечения и склеротерапии лимфангиом у детей / М.А. Зыкова, И.Н. Нурмеев //14-й Санкт-Петербургский Венозный форум. Актуальные вопросы флебологии. 8-10 декабря 2021 года,

Санкт-Петербург – Сборник тезисов / Под редакцией Е.В. Шайдакова – СПб.: 2021. – 118 с.; 1/0,5.

12. Зыкова М.А. Склерозирование и эндоскопические технологии в лечении лимфатических мальформаций у детей / М.А.Зыкова, И.Н.Нурмеев // Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», 16–19 февраля 2022 года, Москва. Детская хирургия. 2022; 26(1, Приложение): 1–150.; 1/0,5. Импакт-фактор РИНЦ – 0,356.
13. Зыкова М.А. Перспективы и возможности склеротерапии лимфангиом у детей / М.А.Зыкова, И.Н.Нурмеев // Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», 16–19 февраля 2022 года, Москва. Детская хирургия. 2022; 26(1, Приложение): 1–150.; 2/1с. Конкурс молодых учёных.

Список патентов по теме диссертации:

Пат. RU 2711257 C1 Российская Федерация, МПК A61B 17/94 A61B 17/34 A61B 18/00 A61B 17/04 A61B 1/313 A61M 27/00 A61F 13/00 Способ лечения лимфангиом / Н.Р. Акрамов, В.С. Филатов, А.А. Подшивалин, М.С.Поспелов, М.А.Зыкова, Г.Е.Чигвинцев; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2019115005; заявл. 15.05.2019; опубл.15.01.2020, Бюл.2.

Пат. RU 2738679 C1 Российская Федерация, МПК A61B 17/00 Способ лечения лимфангиом / И.Н. Нурмеев, Л.М. Миролубов, В.С. Филатов, М.А.Зыкова; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2020121866; заявл.26.06.2020; опубл.15.12.2020, Бюл.35.

Список условных сокращений и обозначений

ВПР	– врождённый порок развития
ГЭ	– окраска гематоксилином и эозином
ИТЛМ	– интактная лимфангиома
ЛМ	– лимфатическая мальформация (лимфангиома)
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МЦР	– микроциркуляторное русло
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография
СА	– сосудистые аномалии
ТДС/STS	– тетрадецилсульфат натрия (sodium tetradecyl sulfate)
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ISSVA	– International Society for the Study of Vascular Anomalies – Международное общество по изучению сосудистых аномалий