

УДК 617.51+617.53]:616.423-007]-053.2-08

І. М. Бензар, А. Ф. Левицький, Д. С. Дегтярьова, О. С. Годік, О. Г. Дубровін

Лікування лімфатичних мальформацій у дітей: 10-річний досвід

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2022.2(75):5-14; DOI 10.15574/PS.2022.75.5

For citation: Benzar IM, Levytskyi AF, Diehtiarova DS, Godik OS, Dubrovin OH. (2022). Treatment of lymphatic malformations in children: 10 years of experience. Paediatric Surgery(Ukraine). 2 (75): 5-14; DOI 10.15574/PS.2022.75.5.

Мета – виявити чинники, які визначають особливості клінічного перебігу ЛМ, їх ускладнення та вибір тактики лікування.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 225 дітей з ЛМ за період 2011–2020 рр. Розподіл пацієнтів проведено відповідно до класифікації ISSVA 2018 року. Проаналізовано клінічні прояви ЛМ, варіанти лікування, його ускладнення та результати. Для оцінки якісних даних використано одноваріантний аналіз із застосуванням χ^2 критерію Пірсона.

Результати. У 214 (95,1%) пацієнтів діагностувалися кістозні ЛМ, в 11 (4,9%) – комбіновані ЛМ. У ділянці голови та шиї локалізувалися 129 (57,3%) ЛМ, 17 (11,9%) ускладнилися компресією дихальних шляхів із необхідністю трахеостомії у 6 (4,2%). У 8 (3,6%) пацієнтів розвинулося 10 епізодів витікання лімфи, 3 були летальними. Склеротерапія проводилася у 112 (86,8%) пацієнтів з ЛМ голови і шиї, 5 (11,6%) ЛМ черевної порожнини, 10 (84,6%) аксиллярних та 12 (92,2%) кінцівок. Хірургічному втручанню надавалася перевага при абдомінальній локалізації – 32 (74,5%) проти 4 (3,1%) ЛМ голови і шиї. Системну терапію сиролімусом використовували у 10 (4,4%) пацієнтів з комбінованими та ускладненими ЛМ. Результати лікування були відмінними у 116 (51,6%) пацієнтів, хорошими – у 82 (36,4%), задовільними – у 23 (10,2%), незадовільними – у 4 (1,8%), при цьому 4 летальні випадки були спричинені сепсисом (n=1) та значною втратою лімфи (n=3).

Висновки. Найнебезпечнішими для життя ускладненнями ЛМ є компресія дихальних шляхів і неконтрольована втрата лімфи. У лікуванні застосовуються декілька методів, у тому числі хірургічне втручання, склеротерапія і таргетна терапія. Хірургічне втручання ефективно для абдомінальних ЛМ, але потенційно небезпечне при локалізації ЛМ у ділянці голови та шиї. Лікування комбінованих ЛМ є тривалим і потребує поєднання різних методів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лімфатичні мальформації, діти, склеротерапія, таргетна терапія.

Treatment of lymphatic malformations in children: 10 years of experience

I. M. Benzar, A. F. Levytskyi, D. S. Diehtiarova, O. S. Godik, O. H. Dubrovin

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Purpose – is to identify the factors that determine the clinical features of the LMs, their complications and the choice of treatment options.

Materials and methods. 225 children with LMs who underwent treatment since 2011 to 2020 were enrolled. They were grouped according to ISSVA 2018 classification. Clinical presentation, treatment options, complications and outcomes were analyzed. One-variant analysis using Pearson's χ^2 test was used to evaluate qualitative data.

Results. 214 (95.1%) patients had cystic LMs, 11 (4.9%) had combined LMs. 129 (57.3%) LMs were cervicofacial, 17 (11.9%) patients developed airways compression and 6 (4.2%) required tracheostomy. 8 (3.6%) patients developed 10 lymphatic leaks episodes, 3 were lethal. 112 (86.8%)

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

patients with cervicofacial, 5 (11.6%) abdominal, 10 (84.6%) axillar, and 12 (92.2%) extremities LMs underwent sclerotherapy. Surgical resections prevailed in abdominal LMs, 32 (74.5%), versus 4 (3.1%) cervicofacial LMs. 10 (4.4%) patients with combined and complicated cystic LMs underwent systemic sirolimus therapy. Results of treatment were excellent in 116 (51.6%) patients, good in 82 (36.4%), satisfactory in 23 (10.2%), and unsatisfactory in 4 (1.8%), with 4 mortalities caused by sepsis (n=1) and by massive lymph leakage (n=3).

Conclusions. The most life-threatening LMs complications are airways compression and uncontrollable lymphatic leakages. Several approaches were used, including surgery, sclerotherapy, and target therapy. Surgery is optional for abdominal LMs but potentially harmful in cervicofacial. Treatment of combined LM is continuous and requires a combination of different methods.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: lymphatic malformations, children, sclerotherapy, target therapy.

Лімфатичні мальформації (ЛМ) – це широкий спектр захворювань, що різняться за клінічними проявами, перебігом, прогнозом. Міжнародна організація з вивчення судинних аномалій (ISSVA – The International Society for the Study of Vascular Anomalies) у травні 2018 року оновила класифікацію судинних аномалій, згідно з якою виділяють такі види ЛМ:

- звичайні (кістозні) ЛМ – макрокістозні, мікрокістозні, змішані;
- генералізовані лімфатичні аномалії (ГЛА);
- капошиформний лімфангіоматоз (КЛА);
- ЛМ при хворобі Gorham-Stout (GS);
- тунельний тип судинних мальформацій (ТТСМ).

Найчастіше зустрічаються кістозні ЛМ, відповідно до розміру кіст їх поділяють на макрокістозні, мікрокістозні та змішані [2]. Цей поділ має практичне значення, оскільки більш прогностично сприятливими є макрокістозні ЛМ, які можна успішно лікувати як хірургічно, як і склерозуванням. Для мікрокістозних уражень характерним є інфільтративний ріст, тому лікування часто є недостатньо ефективним.

Діагноз комплексних складних ЛМ, таких як ГЛА, КЛА, ЛМ при хворобі GS і ТТСМ, встановлюють нерідко в пізні терміни, оскільки захворювання не мають специфічних клінічних ознак, зустрічаються зрідка та мало відомі лікарям загальної практики. Зазвичай ці захворювання діагностують, коли пацієнт потрапляє до спеціалізованих центрів. Для встановлення діагнозу кістозних ЛМ достатньо клінічного обстеження і радіологічних методів візуалізації, ультразвукового дослідження (УЗД), магнітно-резонансної томографії (МРТ), інколи комп'ютерної томографії (КТ), для встановлення діагнозу інших видів ЛМ необхідно зіставлення та аналіз клінічних, радіологічних, гематологічних, гістологічних та гістохімічних ознак.

Генералізовані лімфатичні аномалії є мультисистемним лімфатичним захворюванням, що уражує вісцеральні органи, шкірні покриви, кістки. Для ура-

ження кісток характерно збереження кортикального шару та мінімальне прогресування [22].

Для КЛА характерними є інтраторакальні та екстраторакальні ураження, у тому числі хілоторакс, хілоперикард, кістозні ЛМ, ураження селезінки та кісток.

Ці захворювання описуються лише як окремі клінічні випадки або невеликі клінічні групи [4,8].

Тунельний тип судинних мальформацій, що в попередній класифікації називався «аномалії центральних лімфатичних каналів», є комплексною складною патологією лімфатичної системи, що характеризується розширенням лімфатичних каналів (лімфангіектазія), порушенням їх моторики, а також обструкцією дистальної частини, результатом чого є невідповідний рух лімфи, її стаз і лімфатичний рефлюкс.

Більшість публікацій присвячені одному методу лікування ЛМ, із зазначенням його переваг і недоліків [6,10], однак дослідження, проведене авторами цієї статті, доводить, що вибір тактики лікування визначається багатьма факторами, і для пацієнтів з ЛМ необхідний індивідуальний підхід із використанням консервативних, хірургічних методів та їх поєднання.

Мета дослідження – виявити чинники, які визначають особливості клінічного перебігу ЛМ, їх ускладнення та вибір тактики лікування.

«Золотим» стандартом лікування кістозних ЛМ є склерозування, однак не втрачає актуальності хірургічне втручання, особливо при локалізації в ділянці черевної порожнини. Впровадження блокаторів mTOR-рецепторів відкриває нову еру таргетної терапії в лікуванні складних ЛМ із прогресуючим і несприятливим перебігом та показує обнадійливі результати [6].

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 225 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» за період 2011–2020 рр.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів із лімфатичною мальформацією (усього 225 пацієнтів) Пропонуємо таблицю у такому вигляді, уточніть назви в шапці

Критерій	Показник
Стать	Чоловіча – 125 (55,6%)
	Жіноча – 100 (44,4%)
Вік появи перших проявів захворювання	Пренатально – 34 (15,1%)
	Відразу після народження – 68 (30,2%)
	1–5 років – 88 (39,1%)
	6–11 років – 20 (8,9%)
	Від 12 років – 15 (6,7%)
Анатомічна локалізація (Anatomical localizations)	Голова та шия – 129 (57,3%)
	Черевна порожнина, заочеревинний простір – 37 (16,4%)
	Аксилярна ділянка – 13 (5,8%)
	Кінцівки – 14 (6,2%)
	Грудна та черевна стінка – 7 (3,1%)
	Промежина – 3 (1,3%)
	Множинні ураження – 14 (6,2%)
Клінічні форми	Кістозні – 214 (95,1%)
	ГЛА – 4 (1,8%)
	КЛА – 2 (0,9%)
	ЛМ при хворобі GS – 2 (0,9%)
	ТТСМ – 3 (1,3%)
Ускладнення	Компресія дихальних шляхів – 17 (7,6%)
	Птоз – 4 (1,8%)
	Екзофтальм 2 (0,9%)
	Лімфорей – 26 (11,6%)
	Коагулопатія – 5 (2,2%)
	Хілоперитонеум – 1 (0,4%)
	Хілоперикард – 3 (1,3%)
	Хілоторакс – 5 (2,2%)
	Ураження кісток – 11 (4,9%)

Критерії залучення: вік до 18 років; діагноз «Лімфатична мальформація» згідно з класифікацією ISSVA, 2018; спостереження не менше 6 місяців після лікування; обстеження та лікування на базі однієї клініки, відсутність злоякісних новоутворень.

Дослідження проведено з урахуванням положень GCP ICH та Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає об'єктом [23]. Письмову інформовану згоду отримано від усіх батьків-учасників у ході проведення дослідження, враховано переваги користі над ризиком, принцип конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, нездатної до самозахисту, дотримано етичних принципів стосовно дітей, які виступали об'єктом дослідження.

Дизайн дослідження: проспективне, нерандомізоване, серія випадків.

Проаналізовано такі показники для усіх пацієнтів: стать; вік появи перших клінічних симптомів;

анатомічна локалізація ураження; основні клінічні прояви; ускладнення захворювання; наявність множинних вогнищ; ураження внутрішніх органів; проведено попереднє лікування та його ускладнення; вік початку лікування; спосіб лікування; результат лікування; ускладнення лікувальних маніпуляцій. Для діагностики кістозних ЛМ використано такі методи візуалізації: УЗД у режимі сірої шкали і кольорового доплерівського сканування (КДС), яке проведено при першому зверненні пацієнта та в динаміці; МРТ до початку лікування (n=219) і на етапах лікування (n=121), КТ з внутрішньовенним контрастуванням (n=23). Гістологічні препарати були доступні для дослідження 41 пацієнта, якому проведено операційне втручання в об'ємі повного або частково видалення ЛМ. Діагноз хвороби GS (n=2), КЛА (n=2) верифіковано, досліджено біоптати кісток (n=3) та тканин середостіння і легень (n=2), діагноз підтверджено на основі іму-

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

ногістохімічних досліджень (позитивної реакції на D2-40, CD-31, CD-34).

Для склерозування використано препарати ОК-432 (Pisibanil), блеоміцин та їх комбінацію. Препарати введено шляхом пункції кістозної порожнини, аспірації рідини та ін'єкції склерозуючого засобу. Для підтвердження діагнозу виконано цитологічне дослідження аспірованої рідини. Для безпеки пацієнта склерозування здійснено під динамічним ультразвуковим контролем.

Сіролімус призначено як системно, так і місцево. Початкова доза сіролімусу при пероральному застосуванні становила 0,8 мг/м² двічі на добу. Терапевтичною концентрацією препарату в крові прийнято 5–15 нг/мл. Лабораторний контроль проведено двічі на місяць. Профілактику пневмоцистної пневмонії здійснено в усіх пацієнтів.

Результати лікування оцінено у відсотках зменшення об'єму ЛМ не раніше ніж за 6 місяців після лікування: відмінні (90–100% – зменшення в об'ємі), хороші (60–89%), задовільні (20–59%) та відсутні (0–19%).

Цифрові результати усіх вимірювань піддано варіаційно-статистичній обробці. Обчислення проведено за допомогою програми «IBM Statistical Package for Social Sciences» («SPSS Statistics», 23-тя версія) Дані представлені як середні з 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для оцінки якісних даних для кожного випадку (вік, стать, кількість, розташування, розмір, вигляд, колір, флеболіти, глибина ураження тощо) використано одноваріантний аналіз із застосуванням χ^2 критерію Пірсона. Модель логістичної регресії застосовано для варіантів, що істотно впливають на результат лікування і/або перебігу захворювання.

Результати дослідження та їх обговорення

У групі пацієнтів виявлено незначне переважання осіб чоловічої статі – 100 (44,4%) жінок і 125 (55,6%) чоловіків. Переважну більшість усіх ЛМ становили кістозні ЛМ, діагностовані у 214 (95,1%) пацієнтів. Інші форми ЛМ становили лише 4,9%, зокрема: ГЛА – у 4 (1,8%); КЛА – у 2 (0,9%); ЛМ при хворобі GS – у 2 (0,9%); ТТСМ – у 3 (1,3%). Загальну характеристику пацієнтів наведено в таблиці 1.

Перші клінічні прояви захворювання виявлено в різні вікові періоди. Пренатально під час рутинного УЗД клінічні ознаки відмічено в 34 (15,1%) пацієнтів, додатково для уточнення діагнозу та за потенційної небезпеки компресії дихальних шляхів проведено МРТ плода 2 (0,9%) дітям. Відразу після народження клінічні ознаки ЛМ відмічено

у 67 (29,8%) пацієнтів, протягом перших 2 років життя – у 58 (25,8%), у 2–5 років – у 31 (13,8%), у 6–9 років – у 20 (8,9%), після 12 років – у 15 (6,7%) дітей. Отже, у 159 (70,7%) пацієнтів діагноз ЛМ встановлено протягом перших двох років життя.

За локалізацією переважали ділянка голови і шиї – у 129 (57,3%) дітей, у тому числі в 14 (10,8%) дітей із поширенням у верхнє середостіння. Наступними за частотою локалізації були: черевна порожнина та заочеревинний простір – у 37 (16,4%) дітей; аксілярна ділянка – у 13 (5,8%); кінцівки – у 14 (6,2%), зокрема, нижні – у 9 (4,0%) та верхні – у 5 (2,2%); грудна та черевна стінка – у 7 (3,1%); промежина – у 3 (1,3%). У 22 (9,8%) пацієнтів ураження займали декілька анатомічних ділянок, 14 із них з ураженням середостіння; у 3 (1,3%) дітей ЛМ локалізувалися в грудній і черевній порожнині. Множинні вогнища селезінки відмічалися у 3 (1,3%) дітей, ізольованих уражень не було, усі вони були частиною синдрому ГЛА. Лівобічне ураження спостерігалось у 67 (29,8%) дітей, правобічне – у 79 (35,1%), у решти 79 (35,1%) дітей ураження було двобічним або множинним. Серед пацієнтів з ЛМ голови і шиї лівобічна локалізація відмічалася у 52 (40,3%) пацієнтів, правобічна – у 54 (41,9%), двобічна – у 23 (17,8%).

Серед досліджуваних дітей 185 (82,2%) пацієнтів були госпіталізовані первинно, 40 (17,8%) дітям попередньо проведені хірургічні втручання. Ускладненнями попередньо проведених хірургічних операцій були травма лицевого нерва (n=2 (5,0%)), діафрагмального нерва (n=1 (2,5%)), вузлики на шкірі і слизових, лімфорей (n=18 (45,0%)), косметичні деформації (n=22 (55,0%)).

Ускладнення ЛМ найбільше були обумовлені локалізацією ураження. Серед 143 (63,6%) пацієнтів із кістозними ЛМ у ділянці голови, шиї та середостіння компресія верхніх дихальних шляхів виникла у 17 (11,9%) пацієнтів, що проявилось транзиторним стридором у 7 (4,9%) випадків; тяжкі дихальні розлади з необхідністю трахеостомії відмічалися у 6 (4,2%) дітей, гострий дистрес-синдром із необхідністю невідкладного оперативного втручання – у 4 (2,8%) пацієнтів. Трахеостомія в усіх випадках виконувалася до початку специфічного лікування. Основними факторами ризику клінічно значущої компресії дихальних шляхів було двобічне ураження та поширення маси в середостіння. Птоз унаслідок залучення верхньої повіки спостерігався в 4 (3,1%) пацієнтів, порушення зору та потенційний розвиток амбліопії в таких випадках потребує негайного лікування,

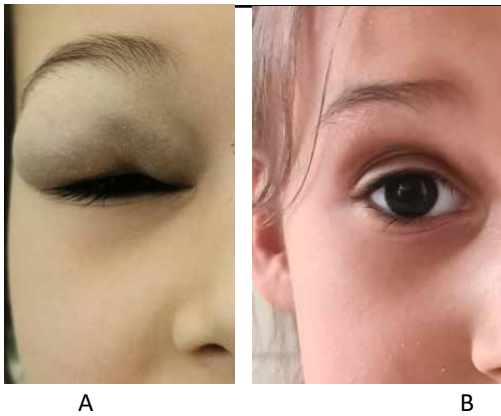


Рис. 1. Дівчинка З., віком 8 років. Кістозна лімфатична мальформація верхньої повіки. А – до лікування; В – за 3 місяці після склерозування блеоміцином



Рис. 3. Дівчинка Б., віком 2 роки. Лімфатична мальформація аксиллярної ділянки, шкірні розростання після часткового хірургічного видалення

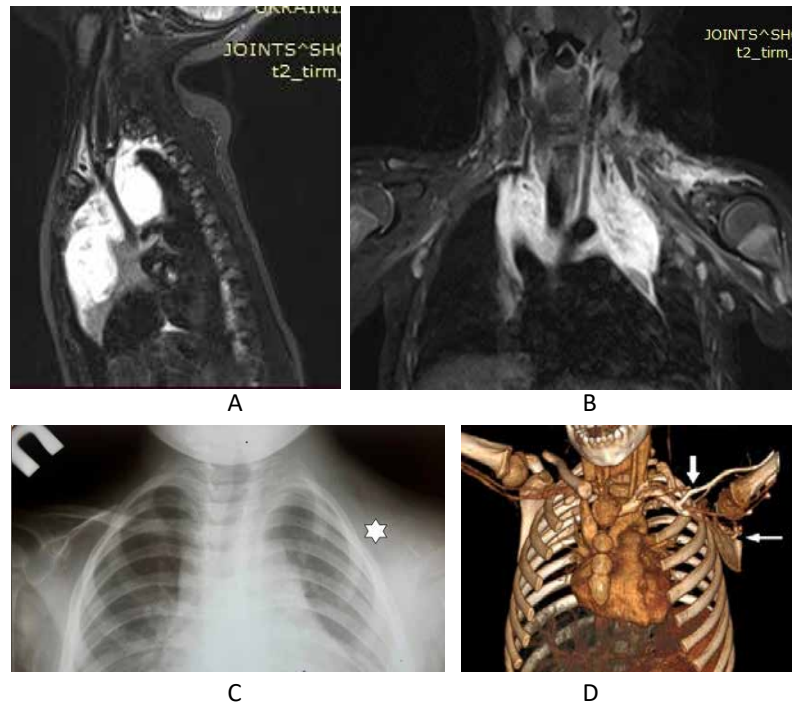


Рис. 2. Дівчинка Б., віком 2 роки. Хвороба Gorham-Stout: А – оглядова рентгенограма органів грудної клітки, не візуалізується ліва ключиця (зірочка); В – КТ грудної клітки, 3D реконструкція. Остеолізіс ключиці, лопатки (стрілки), С – МРТ у режимі Т 2, коронарна проекція та сагітальна проекція (D) – розростання лімфатичної тканини навколо уражених кісткових структур.

ефективною була склеротерапія із застосуванням блеоміцину (рис. 1).

Орбітальне ураження ускладнилися гострим екзофтальмом у 2 (0,9%) пацієнтів. Лімфатичні вузлики на слизовій оболонці порожнини рота, ускладнені періодичною лімфореею та кровотечею, спостерігалась у 8 (6,2%) пацієнтів з ЛМ голови і шиї, у 4 (3,1%) із них була виражена макрогловія.

Ураження кісток при ЛМ спостерігалось у 11 (4,9%) дітей: масивний остеолізіс хребців, груднини, ключиць – у 2 (0,9%) пацієнтів із хворобою GS (рис. 2); лімфангіоматозне ураження та жирова трансформація стегнової кістки та кісток тазу – у 2 (0,9%) пацієнтів із КЛА; надмірний ріст нижньої щелепи, прогнатія з порушенням прикусу – у 5 (2,2%) дітей з двобічними масивними ЛМ обличчя; локальні ураження кісток черепа, кінцівок зі збереженням кортикального шару – у 2 (0,9%) дітей з ГЛА.

Шкірні лімфатичні вузлики та лімфорейя спостерігалися у 18 (8,0%) пацієнтів, із них у 14 (77,8%) шкірні вогнища виникли після попереднього оперативного втручання, неповного видалення ЛМ (рис. 3). Найчастіше ці ураження виникали в ділянці кінцівок (n=7 (38,9%)), промежини (n=3 (16,7%)), обличчя (n=3 (16,7%)).

Найнебезпечніші ускладнення були пов'язані з витіканням лімфи. Десять епізодів лімфорейі спостерігалися у 8 (3,6%) пацієнтів; хілоперикард ускладнив перебіг захворювання у 3 (1,3%) дітей (КЛА, хвороба GS, ТТСМ); хілоторакс – у 5 (2,2%) пацієнтів, в 1 (0,5%) – з ТТСМ, у 2 (0,9%) – з великими ЛМ грудної і черевної порожнини, у 2 (0,9%) – з хворобою GS; у 2 (0,9%) випадках (хвороба GS, ТТСМ) відмічалось поєднання хілотораксу та хілоперикарду, хілоперитонеум – в 1 (0,5%) пацієнта з ТТСМ. Ентеропатія з втратою білка діагностувалась у 2 (0,9%) пацієнтів з ТТСМ, захворювання супроводжувалось гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією; призначення збагаченої тригліцеридами дієти, трансфузії альбуміну мали короткотривалий ефект.

У лікуванні ЛМ застосовано такі методи: склерозування (n=144; 64,0%); хірургічне видалення (n=41; 18,2%); комбінація хірургічного лікування і склеротерапії (n=16; 7,1%), сіролімум призначено 12 (5,3%) пацієнтам, серед яких 10 (83,3%) дітям проведено системну терапію, а 2 (16,7%) – місцеве застосування у вигляді 0,2% гелю; спостереження (n=6; 2,7%); пункції кіст та антибактеріальна терапія (n=6; 2,7%). Препаратами для склерозування обрано: ОК-432 – у 80 (55,6%) дітей; блеоміцин – у 31 (21,5%) випадку; комбінацію зазначених препаратів – у 33 (22,9%) па-

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

цієнтів. Відмічено хорошу толерантність у застосуванні обох препаратів. Ускладнення в разі застосування ОК-432: шкірна алергічна реакція (n=1; 0,9%); значний набряк із необхідністю госпіталізації та декompresії (n=4; 3,5%). Ускладнення на тлі застосування блеоміцину: локальна інфекція (n=5; 7,8%), що виникала переважно на тлі використання препарату в ділянці слизової оболонки порожнини рота, а також локальна гіперпігментація (n=2; 3,1%).

Серед 129 пацієнтів з ЛМ голови і шиї 109 (84,5%) пацієнтів госпіталізовані до клініки первинно, попередньо хірургічне лікування проведено 16 (12,4%) дітям, консервативне лікування виконано 4 (3,1%) пацієнтам, зокрема, пропранолол – 3 (2,3%), системні кортикостероїди – 1 (0,8%), клінічного ефекту консервативної терапії не досягнуто. Ускладненням хірургічного лікування була травма лицевого нерва у двох (12,5%) пацієнтів, та lymphangioma circumscriptum у ділянці післяопераційних рубців (n=5; 31,3%).

Склеротерапію для лікування ЛМ у ділянці голови та шиї проведено 112 (86,8%) дітям серед 129 пацієнтів, зокрема, ОК-432 призначено 68 (60,7%) пацієнтам, блеоміцин – 21 (18,7%), комбінацію ОК-432 і блеоміцину – 23 (20,5%) дітям.

Хірургічне лікування виконано 4 (3,1%) пацієнтам з ЛМ голови і шиї. Показаннями були нетипова клінічна картина, необхідність у гістологічній верифікації діагнозу (n=2 (1,6%)), рецидивне запалення (n=1 (0,8%)), та алергічна реакція на ОК-432 (n=1 (0,8%)). Комбіноване лікування (хірургічне та склерозування) проведено 7 (5,4%) дітям, зокрема, трахеостомію, резекцію ЛМ з наступним склерозуванням – 4 (3,1%) пацієнтам; резекцію язика при вираженій макрогლოსії з подальшим склерозуванням – 2 (1,6%) пацієнтам; резекцію інтраорбітальної частини ЛМ – дитині з вираженим екзофтальмом. У 2 (1,5%) пацієнтів відмічено спонтанний регрес ЛМ малих розмірів, у 4 випадках (3,1%) проведено консервативну терапію запалення ЛМ (антибактеріальна, повторні пункції у разі напруження кіст), що призвело до регресу ЛМ без застосування специфічної терапії.

Результати лікування ЛМ голови і шиї: відмінні – 69 (53,5%), хороші – 47 (36,4%), задовільні – 7 (5,4%), спонтанний регрес – 6 (4,7%), летальних випадків у цій групі пацієнтів не виявлено. Найкращий результат отримано в пацієнтів із макрокістозними формами ЛМ, серед 64 пацієнтів з однією макрокістозним ураженням відмінного і хорошого результату досягнуто у 100% випадків, крім того, у цій групі пацієнтів у 52 (81,2%) випадках достатньо

було одного сеансу склеротерапії. Прогностично менш сприятливими є макрокістозні ЛМ, особливо при локалізації в ділянці верхньої губи, де регресу досягнуто лише на 10–30%. Погіршувало прогноз також попереднє хірургічне втручання, у цій групі з 16 пацієнтів задовільний результат лікування встановлено у 31,3% випадках.

Серед 13 пацієнтів з аксиллярними ЛМ склеротерапію проведено 11 (84,6%) дітям, з яких 9 (81,8%) пацієнтам призначено ОК-432, 2 (15,4%) – комбінацію ОК-432 та блеоміцину. Відмінні результати отримано у 9 (81,8%) дітей, хороші – у 2 (18,2%) пацієнтів. Усі ці пацієнти госпіталізовані первинно, без попереднього лікування. У 2 (15,4%) пацієнтів після попереднього хірургічного втручання склеротерапія була недостатньо ефективною, у разі прогресування шкірного ураження успішно використано місцеве лікування 0,2% гелю сіролімусу.

Серед 14 дітей з ЛМ кінцівок 7 (50%) пацієнтів госпіталізовані первинно та 7 (50%) – після попереднього хірургічного лікування. Слід зазначити, що всі пацієнти з ЛМ кінцівок надійшли з ускладненнями після попередніх хірургічних втручань, зокрема, шкірні везикули в ділянці післяопераційних рубців (n=7 (50,0%)), лімфостаз (n=2 (14,3%)), тривала, понад 30 днів, лімфорей (n=3 (21,4%)). Для лікування ЛМ кінцівок проведено склерозування 13 (92,9%) дітям, а хірургічне лікування – 1 (7,1%) пацієнтові.

Лімфатичні мальформації черевної порожнини та заочеревинного простору діагностовано в 43 (19,1%) пацієнтів, із них у 37 (86,0%) це було ізольоване ураження, у 3 (7,0%) – поєднання з ЛМ середостіння та в 3 (7,0%) – у складі ГЛА. Хірургічне видалення ЛМ черевної порожнини проведено 32 (74,4%) пацієнтам, склерозування ЛМ заочеревинного простору – 4 (9,3%) дітям, комбінацію хірургічного лікування і склерозування – 1 (2,3%) пацієнтові, системну терапію сіролімусом – 2 (4,7%) пацієнтам.

Показанням до призначення сіролімусу було тотальне ураження брижі тонкої кишки та неможливість радикального хірургічного видалення (n=1 (2,3%)), хілоторакс при велетенській ЛМ грудної і черевної порожнини (n=1 (2,3%)). Серед 3 (6,9%) пацієнтів з ураженням селезінки при ГЛА спленектомію виконано в 1 (2,3%) випадку на тлі вираженого больового синдрому, у 2 (4,6%) пацієнтів триває спостереження. Результати лікування пацієнтів з ЛМ черевної порожнини: відмінні – у 35 (81,4%); хороші – у 5 (11,6%); задовільні – у 2 (4,7%); незадовільні – в 1 (2,3%) дитині.

Системну терапію сіролімусом проведено 10 (4,4%) пацієнтам, показаннями були КЛА (n=2 (0,9%)), хво-

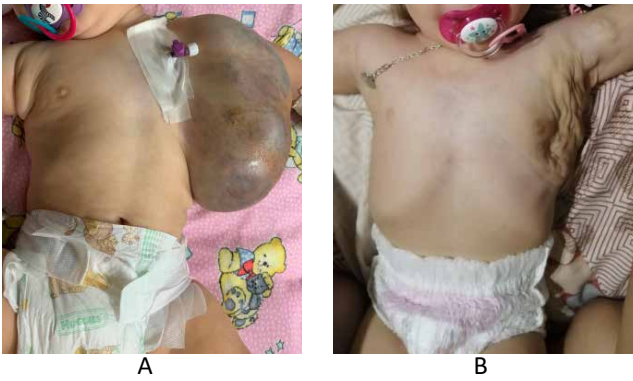


Рис. 4. Дівчинка П., віком 1 рік. Лімфатична мальформація грудної стінки, середостіння, ускладнена крововиливом у порожнину кіст, постгеморагічним шоком із необхідністю гемотрансфузії. А – фото на тлі ускладнення, крововиливу в порожнину кістки; В – за 6 місяців системної терапії сіролімусом

роба GS (n=2 (0,9%)), ускладнені кістозні ЛМ середостіння з порушенням прохідності дихальних шляхів (n=3 (1,3%)), ЛМ грудної і черевної порожнини, ускладнені хілотораксом (n=1 (0,4%)), ЛМ орбіти, гострий екзофтальм (n=1 (0,4%)), ЛМ черевної порожнини з ураженням брижі тонкої кишки, рецидивною кишковою непрохідністю (n=1 (0,4%)). Після консервативної терапії пацієнтові з хворобою GS, масивним остеолізісом грудних хребців, нижнім парапарезом успішно виконано задню інструментацію хребта, відновлено функцію нижніх кінцівок. Місцеве лікування 0,2% гелем сіролімусу проведено при шкірних вузліках, ускладнених тривалою лімфореею після оперативних втручань у ділянці промежини, в аксиллярній ділянці, отримано хороший результат. Результатом системної терапії сіролімус було клінічне поліпшення, зменшення розмірів ЛМ, косметичний результат (рис. 4), однак повного одужання не відмічено. Тривалість лікування сіролімусом становила від 6 до 24 місяців, у середньому – $7 \pm 2,4$.

У всіх пацієнтів, які отримували системну терапію сіролімусом, проведено профілактику пневмоцистної пневмонії з використанням trimethoprim-sulfamethoxazole. Контроль безпечності препарату забезпечено за допомогою лабораторних досліджень кожні 2 тижні, КТ органів грудної клітки – кожні 3 місяці. Ускладнення терапії: стоматит (n=2 (20,0%)), дисліпідемія (n=2 (20,0%)), лейкопенія (n=1 (10,0%)), акне (n=3 (30,0%)). Лікування стоматиту успішно проводилося за допомогою місцевих антисептиків, дисліпідемія коригувалася дієтою. Лейкопенія виникла в дитини першого року життя, після тимчасової відміни препарату рівень лейкоцитів нормалізувався без додаткового медикаментозного лікування, терапія продовжувалася без ускладнень, для лікування акне успішно застосовувалися місцеві ретиноїди. При

Таблиця 2

Мультиваріантний аналіз прогнозування результатів лікування лімфатичної мальформації

Варіант	p*
Стать	0,58
Локалізація	0,08
Вид (нозологічна одиниця)	0,01
Площа	0,11
Попереднє лікування	0,01
Вік встановлення діагнозу	0,08
Вік початку лікування	0,39
Наявність хільозної ексудації	0,01

Примітка: * – кореляція є значущою на рівні 0,01 (двобічна).

місцевому використанні сіролімус rimethoprim-sulfamethoxazole не призначався, ускладнень не було.

Для прогнозування результатів лікування проведено мультиваріантний аналіз якісних показників (табл. 2).

За даними мультиваріантного аналізу, результат лікування визначався передусім видом ЛМ та проведеним попередньо втручанням: найкращі результати відмічалися в пацієнтів із макрокістозними ЛМ (p<0,05), попереднє операційне видалення ЛМ та наявність хільозного випоту зменшує ефективність лікування (p<0,05).

Для статистично значущих факторів результату лікування побудовано модель логістичної регресії, встановлено, що імовірність клінічного результату для пацієнтів із макрокістозними ЛМ за умови відсутності попереднього лікування становить 86,6%.

У цілому, отримано відмінні результати лікування ЛМ у 116 (51,6%) дітей, хороші – у 82 (36,4%), задовільні – у 23 (10,2%), незадовільні – у 4 (1,8%). Причиною летальних наслідків у пацієнтів з ЛМ були сепсис, поліорганна недостатність на тлі масивного витікання лімфи у 3 (1,3%) дітей віком 2 роки: зокрема, у пацієнта з великими ЛМ черевної і грудної порожнини, хілотораксом, який був попередньо оперований, у пацієнта з хворобою GS, хілотораксом, хілоперикардом, хіломедіастинумом, у пацієнта з ТТЛМ, хілотораксом, хілоперикардом; а також гострий дистрес синдром в 1 (0,4%) дитини віком 1 рік з ураженням середостіння і легень.

Отже, ЛМ зустрічаються в популяції з частотою 1 на 6000–16000 живих новонароджених дітей [5], найчастіше представлені кістозними ЛМ. Статистичні дані стосовно поширення ГЛА, КЛА, хвороби GS, а також ТТСМ не відомі, а літературні джерела містять зазвичай описання окремих клінічних ви-

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

падків [4,8]. Симптоми кістозних ЛМ залежать передусім від локалізації вогнища, яке переважно визначається відношенням до основних лімфатичних колекторів – до 60% локалізується в ділянці голови і шиї – місце впадіння грудної лімфатичної протоки у венозний кут, наступною локалізацією є черевна порожнина і заочеревинний простір – відповідає локалізації лімфатичної цистерни [13,16]. У більшості пацієнтів перші прояви захворювання виявляються в перші роки життя, однак клінічні ознаки можуть з'явитися в будь-який період життя [5]. Результати нашого дослідження корелюють із даними літератури [5,10,13]: 95,1% представлені кістозними ЛМ, з них 53,7% локалізовані в ділянці голови і шиї, 19,1 – у ділянці черевної порожнини та заочеревинного простору; дебют захворювання в перші два роки життя спостерігався у 19,1% випадків, у 6,7% перші прояви захворювання з'явилися у віці від 12 років, а 15,1% діагностувалися пренатально.

Клінічні прояви комплексних і комбінованих ЛМ є нетиповими, зазвичай вони уражують багато органів і систем, супроводжуються вітальними ускладненнями, а встановлення діагнозу потребує комплексного та тривалого обстеження [2]. Загальними характеристиками цих захворювань є ураження лімфатичної тканини, у тому числі порушення росту кісток [12], ураження грудної клітки (хілоторакс, перикардальний випіт, лімфатичні ураження клітковини середостіння), ураження черевної порожнини (асцит, лімфатичні вогнища в селезінці та заочеревинному просторі), ураження покривних тканин (лімфодема та лімфорей) [20]. Однак для встановлення точного діагнозу необхідний мультидисциплінарний підхід із використанням різноманітних методів дослідження, у тому числі клінічних, візуалізаційних, гістологічних і гематологічних. Характер ураження кісткової тканини може слугувати диференційною ознакою для ГЛА/КЛА та хвороби GS [14]. Пацієнти з КЛА мають тяжкі порушення згортання крові з потенційною загрозою геморагічного перикардального та плеврального випоту [19]. У нашому клінічному спостереженні захворювання маніфестувало перикардитом та стійкою тромбоцитопенією, діагноз встановлено лише на основі повторних гістологічних досліджень. Як для ГЛА, так і для КЛА, характерними є розширені лімфатичні канали з порушенням форми, відмінною ознакою КЛА є наявність кластерів веретеноподібних клітин із збідненим рисунком [4,14].

Протягом багатьох років єдиним варіантом лікування кістозних ЛМ було хірургічне видалення. Однак це часто давало невтішні результати. Хірургічне лікуван-

ня ЛМ голови та шиї призводило до ускладнень у 12–33% випадків і рецидивів у 15–53% [3]. Рецидиви та ускладнення виникали, якщо передопераційне обстеження було неповним або стратегія лікування була неправильно спланована. За даними нашого дослідження, у 80% пацієнтів, які перенесли операції із залишковими утвореннями та/або післяопераційними ускладненнями, ні КТ, ні МРТ не проводилися.

Роль хірургічного втручання в досягненні бажаного косметичного результату у пацієнтів з ураженням лицевої ділянки викликає сумніви. Плануючи операцію, слід чітко усвідомлювати, що ЛМ можуть поширюватися через фасціальні листки, інфільтрувати тканини та порушувати нормальну анатомію [3]. Пошкодження життєво важливих нервово-судинних структур при видаленні доброякісного утворення неприпустимі [5]. Також не можна виключати можливість прогресування асиметрії після хірургічного втручання з подальшою інфільтрацією навколишніх тканин і післяопераційних рубців, що спостерігалось у 31,3% пацієнтів.

Незважаючи на те, що не існує встановленого стандартизованого підходу в лікуванні кістозних ЛМ, протягом останніх десятиліть все частіше застосовується склеротерапія [3]. Усі автори відзначають кращі результати для макрокістозних ЛМ, незалежно від фармакологічного засобу, що використовується як склерозант [5,10,17]. Нами використано як ОК-432, так і блеоміцин для склеротерапії з хорошими клінічними результатами та мінімальними побічними ефектами.

Не всі кістозні ЛМ потребують негайного лікування [13], а невеликі локальні ураження потенційно можуть регресувати спонтанно, що спостерігалось у 2,8% кістозних ЛМ. Отже, варто уникати хірургічного видалення або склеротерапії в дітей молодшого віку, оскільки ЛМ зазвичай локалізуються в безпосередній близькості від життєво важливих органів, і тому вітальні функції, такі як дихання, ковтання, слух, зір тощо, можуть бути під загрозою. Тактика «спостерігати і чекати» часто є кращим вибором, ніж непродумане лікування без повного розуміння природи захворювання, яке може мати катастрофічні наслідки для здоров'я пацієнтів. [3]. Середній вік на початку лікування в нашому дослідженні становив $3,9 \pm 3,6$ року, [ДІ 95%], що корелює з літературним даними, згідно з якими, середній вік на початку лікування становив 3,4 року [7].

Прогноз ГЛА, КЛА, хвороби GS та ТТСМ завжди неоднозначний за обмежених варіантів лікування та ускладнень, таких як прогресуюча дихальна недостатність та рецидивні інфекції [13,20]. У 14 паці-

ентів із генералізованими та комбінованими ЛМ у нашому дослідженні зареєстровано 27 ускладнень, пов'язаних із втратою лімфи, коагулопатією чи сепсисом. Хірургічне лікування хілотораксу в таких пацієнтів є складним і часто безуспішним.

Ще донедавна вважали, що лімфатичні мальформації є результатом порушення ембріогенезу лімфатичних судин, дефіциту м'язових волокон у їхній стінці та, як наслідок, порушення моторики та розширення просвіту з кістозною трансформацією [5]. Однак нещодавні фундаментальні дослідження доводять, що ЛМ виникають унаслідок генетичних мутацій у конкретних клітинах та є результатом мозаїчних соматичних мутацій phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha (PI3KCA) [15]. Відкриття соматичних мутацій у ланцюгу ангиогенезу PI3K/mTOR надають переконливі докази вирішальної ролі цього механізму в регуляції росту та організації судин. Тому використання блокаторів mTOR рецепторів є перспективним у лікуванні ЛМ. Перше повідомлення про застосування сіролімусу в лікуванні ЛМ опубліковано у 2011 р. [9]. Декілька клінічних випадків [22], а також проспективне мультицентрове дослідження [1] показують обнадійливі результати. Однак усі дослідження мають певні обмеження, оскільки містять гетерогенні групи пацієнтів, що обмежує статистичну обробку даних, відкритими залишаються питання тривалості лікування, попередження токсичного впливу, віддалені результати, особливо викликає тривогу потенційна небезпека лімоми та раку шкіри у віддаленому періоді [11]. Стосовно дозування сіролімусу дані літератури дещо різняться, однак найчастіше препарат застосовують у добовій дозі 1,6 мг/м² площі тіла, поділений на два застосування [1]. Такого ж дозування ми дотримувалися у своїй практиці. Неоднозначно в публікаціях описано дані стосовно належної концентрації сіролімусу в плазмі крові, більшість авторів вказують цифри 5–15 нг/мл – за даними системного огляду літератури, ця терапевтична концентрація зустрічається у 19 з 25 публікацій, що становить 76% [18]. У нашому дослідженні ми дотримувалися таких самих середніх цифр концентрації препарату в крові, при зниженні концентрації нижче 5 нг/мл підвищували дозу на 10%, а також враховували, що концентрація в плазмі крові вище 20 нг/мл є токсичною [24]. Відповідно, зміни кліренсу сіролімусу, параметра, що відповідає здатності виведення ліків, слід враховувати для точності дозування в дітей раннього віку. Найбільш обґрунтовану інформацію щодо дозування препарату в дітей різного віку наводить фармакологічна група медичного центру

дитячого госпіталю Цинциннаті [1]. Досягнення цільової концентрації сіролімусу в плазмі крові в межах 5–15 нг/мл відбувалося після 2–3 місяців терапії у 94% учасників дослідження, дітей віком від 3 місяців до 18 років. Середня доза сіролімусу для досягнення мети близько 10 нг/мл для пацієнтів віком від 2 років становила 1,8 мг/м² двічі на добу (діапазон 0,8–2,9), тоді як для немовлят віком від 3 тижнів до 2 років – 0,7–1,6 мг/м² двічі на добу. Відповідно до результатів власного дослідження та аналізу літератури, можна стверджувати, що потенційна токсичність препарату є більш небезпечною для дітей раннього віку. Лейкопенія виникла у нашому дослідженні в одного пацієнта, у якого терапію розпочато у віці 12 місяців, ознак пригнічення росту кісткового мозку в інших дітей не виявлено. У 2018 р. вперше задокументовано два летальні випадки, пов'язані з пневмоцистною пневмонією на тлі терапії сіролімусом і попереднім вживанням преднізолону в дітей з капошиформною гемангіоендотеліомою [24].

Позитивні результати терапії сіролімусом у пацієнтів з ЛМ були показані нещодавно в останніх публікаціях, але прогноз погіршується при неконтрольованому хілотораксі, хілоперикарді та хільозному асциті [21,22]. У нашому дослідженні ми успішно використовували сіролімус у пацієнтів для лікування гігантських ЛМ, а також для складних форм ЛМ, таких як ГЛА, КЛА, ТТСМ. Особливою рефрактерністю до лікування відзначається ТТСМ [13]. Серед трьох випадків власного спостереження в одного пацієнта віком 2 роки на тлі хілотораксу, хілоперикарду, хілоперитонеуму, ентеропатії з втратою білка, лімфедеми в ділянці верхніх і нижніх кінцівок, вторинного імунodefіциту, локального внутрішньосудинного згортання крові (ЛВЗ) із реалізацією в дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ) розвинулася поліорганна недостатність і летальний наслідок.

Висновки

Клінічні прояви ЛМ є надзвичайно варіабельними, що коливаються від невеликих безсимптомних вогнищ до масивних уражень із загрозою для життя. Ускладнення ЛМ визначаються переважно локалізацією ЛМ, найнебезпечнішим є масивне витікання лімфи в серозні порожнини та компресія верхніх дихальних шляхів. Для лікування ЛМ використовуються декілька методів, у тому числі хірургічне видалення, склеротерапія та нещодавно впроваджена системна таргетна терапія.

Хірургічне лікування є методом вибору в пацієнтів з ЛМ черевної порожнини, однак є потенційно небезпечним у плані ускладнень при локалізації ЛМ

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

у ділянці голови, шиї і кінцівок, з високим ризиком рецидивів, ускладнень і незадовільних косметичних результатів. Лікування комбінованих ЛМ є тривалим і потребує поєднання різних методів.

Перспективи подальших досліджень. Рання діагностика, профілактика ускладнень та оптимальний спосіб лікування комбінованих ЛМ потребує подальших досліджень, які ґрунтуються на вивченні патогенезу захворювань та особливостей перебігу в різні вікові періоди.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Adams DM, Trenor CC, Hammill FM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G et al. (2016). Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *J Pediatr*. 137 (2): e20153257.
2. Chaudry G. (2019). Complex Lymphatic Anomalies and Therapeutic Options. *Tech Vasc Interv Radiol*. 22 (4): 100632.
3. Cronan J, Gill AE, Shah JH, Hawkins CM. (2020). The Role of Interventional Radiologists in the Treatment of Congenital Lymphatic Malformation. *Semin Intervent Radiol*. 37 (3): 285–294.
4. Croteau SE, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, Fishman SJ, Alomari AI, Chaudry G, Mulliken JB, Trenor CC. (2014). Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr*. 164 (2): 383–388.
5. Dubois J, Thomas-Chaussé F, Soulez G. (2019). Common (Cystic) Lymphatic Malformations: Current Knowledge and Management. *Tech Vasc Interv Radiol*. 22 (4): 100631.
6. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, Costa J, Ferreira J. (2020). Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 71 (1): 318–327.
7. Ghaffarpour N, Petrini B, Svensson LA, Boman K, Wester T, Claesson G. (2015). Patients with lymphatic malformations who receive the immunostimulant OK-432 experience excellent long-term outcomes *Acta Paediatr*. 104 (11): 1169–1173.
8. Goyal P, Alomari AI, Kozakewich HP, Trenor CC 3rd, Perez-Atayde AR, Fishman SJ, Greene AK, Shaikh R, Chaudry G. (2016). Imaging features of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Radiol*. 46 (9): 1282–1290.
9. Hammill AM, Wentzel MS, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, Dasgupta R, Azizkhan RG, Adams DM. (2011). Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 57: 1018–1024.
10. Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, de Gouyon Matignon, de Pontouraude CM, Rothová A, van der Horst CM. (2016). Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head

and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 69 (3): 295–304.

11. Hortlund M, Arroyo Muhr LS, Storm S et al. (2017). Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *Int J Cancer*. 140 (5): 1091–1101.
12. Huk YuM, Zyma AM, Cheverda AL, Kincha-Polischuk TM et al. (2020). Necessity and feasibility of limb length discrepancy correction in congenital vascular malformations in children. *Paediatric surgery. Ukraine*. 2 (67): 68–72. [Гук ЮМ, Зима АМ, Чеверда АІ, Кінча-Поліщук ТА, Видерко РВ, Скуратов ОЮ. (2020). Необхідність та доцільність корекції різниці довжини нижніх кінцівок при вроджених судинних мальформаціях у дітей. *Хірургія дитячого віку. Україна*. 2 (67): 68–72].
13. Kulungowski AM, Patel M. (2020). Lymphatic malformations *Semin Pediatr Surg*. 29 (5): 150971.
14. Lala S, Mulliken JB, Alomari A, Fishman SJ, Kozakewich HP, Gulraiz Chaudry G. (2016). Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly-clinical, radiologic, and histologic differentiation *Skeletal Radiol*. 42 (7): 917–924.
15. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV et al. (2015). Lymphatic and other vascular malformative / overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 166: 1048–54.e1–5.
16. Mäkinen T, Boon LM, Vikkula M, Alitalo K. (2021). Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 129 (1): 136–154.
17. Morgan P, Keller R, Patel K. (2016). Evidence-Based Management of Vascular Malformations. *Facial Plast Surg*. 32 (2): 162–176.
18. Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, Jonville-Bera AP et al. (2016). Efficacy and Safety of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Vascular Anomalies: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 96 (4): 448–452.
19. Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. (2016). Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 63 (5): 832–838.
20. Ozeki M, Fukao T. (2019). Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease: Overview and Recent Insights. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 8 (6): 230–245.
21. Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P, Nelson SC, Glade Bender JLG et al. (2019). Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. *Pediatr Blood Cancer*. 66 (5): e27614.
22. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. (2018). Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol*. 16 (4): 330–339.
23. WMADH. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 310 (20): 2191–2194.
24. Ying H, Qiao C, Yang X, Lin X. (2018). A Case Report of 2 Sirolimus-Related Deaths Among Infants With Kaposiform Hemangioendotheliomas. *Pediatrics*. 141 (5): S425–S429.

Відомості про авторів:

Бензар Грина Миколаївна – д.мед.н., проф., проф. каф. дитячої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-7637-7769>.

Левицький Анатолій Феодосійович – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-4440-2090>.

Дегтярєва Дарія Сергіївна – аспірант каф. дитячої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-2356-0874>.

Годік Олег Святославович – к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-1084-9484>.

Дубровін Олександр Глібович – д.мед.н., проф., проф. каф. дитячої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0003-2332-0210>.

Стаття надійшла до редакції 14.01.2022 р., прийнята до друку 19.04.2022 р.