

УДК: 616.423-007.24-031-053.2-085-089
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.3.57.2025.10СУЧАСНІ ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ
ЛІМФАТИЧНИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ
У ДІТЕЙІ. Бензар^{1,2}, Р. Мамедов^{1,2}Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹,
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»²
(м. Київ, Україна)**Резюме.**

Лімфатичні мальформації (ЛМ) є поширеним типом лімфатичних мальформацій, які можуть спричинити значну захворюваність у дітей. Клінічна картина, перебіг і прогноз ЛМ варіюють залежно від розміру і локалізації кіст. Однак оптимальна стратегія лікування ЛМ ще не до кінця встановлена.

Метою цього дослідження був аналіз клінічної картини, ускладнень та результатів лікування ЛМ у дітей.

Методи. Ця ретроспективна не рандомізована серія випадків включала 259 пацієнтів з ЛМ, які проходили стаціонарне лікування в одному центрі в період з 2014 по 2024 роки.

Результати. У більшості пацієнтів ЛМ були виявлені протягом перших двох років життя (81,5%), а значна кількість була діагностована пренатально (15,83%). ЛМ голови та шиї були найбільш поширеним типом (52,51%), зі значною часткою середостіння (11,9%). З них 4,2% потребували трахеостомії з приводу обструкції дихальних шляхів. Також відносно поширеними були абдомінальні та заочеревинні ЛМ, діагностовані у 43 (19,1%) дітей, зовнішні статеві органи були залучені у 17 (6,56%). Склеротерапія була найбільш поширеним методом лікування ЛМ голови та шиї (117/136 (86,03%)), тоді як хірургічна резекція частіше застосовувалася для ЛМ черевної порожнини (32/43 (74,42%)) та ЛМ зовнішніх статевих органів (10/26 (38,46%)). Склеротерапію переважно застосовували у хворих з ЛМ кінцівок, пахвових та туплупчастих ЛМ. Системну терапію сиролімусом застосовували у невеликій кількості пацієнтів (n=8 (3,09%)) з ускладненими ЛМ. З них у 7/8 (78,5%) пацієнтів спостерігалось поліпшення симптомів, але в жодного не спостерігалось повне зникнення захворювання.

Висновок. Поширеними ускладненнями ЛМ є запалення і внутрішньосеансові кровотечі з мас-ефектом. Хірургічне втручання є методом вибору при ЛМ черевної та зовнішніх статевих органів, але потенційно шкідливим при ЛМ шиїно-лицевих органів та кінцівок. У складних випадках системна терапія інгібіторами mTOR була ефективною. Мультидисциплінарний підхід є ефективним у лікуванні ЛМ, вимагаючи подальшого удосконалення стратегій для оптимізації результатів.

Ключові слова: судинні аномалії; лімфатичні мальформації; діти; склеротерапія; хірургічне лікування; інгібітори mTOR.

Вступ

Лімфатичні мальформації (ЛМ) – це широкий спектр захворювань, різних за клінічною картиною, перебігом та прогнозом. Кістозні ЛМ зустрічаються найчастіше. Їх розподіл за розміром кіст є практичним міркуванням, оскільки макрокістозні ЛМ мають кращий прогноз; Їх можна успішно лікувати як хірургічним шляхом, так і за допомогою склеротерапії. Інфільтративний характер мікрокістозних ЛМ ускладнює або унеможливає ефективне лікування. [1].

У даній статті мова піде про практику авторів при кістозних ЛМ, їх ускладненнях і лікуванні. Наша мета полягала в тому, щоб показати, що ЛМ різноманітні за своєю клінічною картиною, яка залежить не тільки від локалізації та розміру кіст, але й від наявності ускладнень та відношення до основних лімфоколекторів. Склеротерапія є золотим стандартом лікування кістозних ЛМ [2], хоча хірургічне лікування залишається актуальним, особливо для черевних ЛМ. Інгібітори mTOR показують багатообіцяючі результати при складній таргетній терапії ЛМ [3].

Впровадження інгібіторів mTOR може стати початком нової ери в таргетній терапії ускладнених ЛМ зі зростаючою тяжкістю, оскільки вони показують багатообіцяючі результати [4].

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: ретроспективна не рандомізована серія випадків. Загалом у дослідження було включено 259 пацієнтів з кістозною ЛМ, які проходили стаціонарне лікування в межах одного центру з грудня 2014 року по грудень 2024 року. Критеріями включення були: вік до 18 років, спостереження довше 6 місяців, обстеження та лікування в межах одного центру, відсутність злоякісних новоутворень.

Для всіх пацієнтів були проаналізовані такі критерії: стать, вік дебюту захворювання, анатомічна лока-

лізація ураження, основні клінічні симптоми та ознаки, ускладнення, попередні методи лікування та їх ускладнення, поточний варіант лікування, результат лікування, ускладнення лікування/лікувальних маніпуляцій. Ультразвукове дослідження (УЗД) у сірій шкалі, кольоровому доплерівському та спектральному доплерівському відстеженні проводилося як первинний скринінг кожного пацієнта та на пізніших етапах лікування або подальшого спостереження. МРТ проводили на початку лікування (n=239) та на наступних етапах лікування (n=155). КТ з контрастним посиленням (n=23) використовували в термінових випадках компресії верхніх дихальних шляхів або для оцінки змін у кістках. Гістопатологічні зразки були доступні для оцінки у 59 пацієнтів, яким було проведено операцію з приводу повної або часткової резекції ураження. Діагноз був підтверджений після позитивних тестів на подопланін (маркер лімфатичного ендотелію, що розпізнається антитілом D2-40).

Для склеротерапії використовували ОК-432 (Піцибаніл), Блеоміцин і їх комбінацію. Ці засоби вводяться під ультразвуковим контролем шляхом проколу кістозної порожнини, аспірації рідини та введення склерозуючого агента. За допомогою аспірації рідини діагноз можна підтвердити за допомогою цитології. Під лапароскопічним керівництвом проводилася склеротерапія величезних внутрішньочеревних кістозних ЛМ, які поширюються на заочеревинний простір для безпеки пацієнта. Дозу ОК-432 коригували на 0,5-1КЕ з інтервалом 12-24 тижні. Доза блеоміцину становила 0,5-1,0 мг/кг за один сеанс з інтервалом 8-12 тижнів; Загальна доза становила не більше 5,0 мг/кг/рік.

Сиролімус, інгібітор mTOR, застосовувався як в якості системного лікування, так і шляхом місцевого застосування. Початкова доза сиролімусу становила 0,8 мг/м² двічі на добу. Цільовий рівень сиролімусу в крові стано-

вив 5-15 нг/мл [6]. Місцева схема лікування складалася з нанесення двічі на добу 0,2% гелю сиролімуму.

Триметоприм-сульфаметоксазол застосовували для профілактики пневмоцистної пневмонії у всіх пацієнтів, які проходили системне лікування сиролімумом. З міркувань безпеки лабораторний скринінг проводився не рідше одного разу на 2 тижні.

Результат лікування оцінювали як відсоткове зменшення об'єму ЛМ, виміряне не раніше ніж через 6 місяців після припинення лікування. Результатом було визнано «відмінно», коли зниження ЛМ склало 90-100%, «добре» – 60-89%, «задовільно» – 20-59%, як «відсутнє» – 0-19%.

Комітет з клінічних досліджень університету схвалив це дослідження. Всі дослідження проводилися відповідно до впроваджених керівних принципів з урахуванням GCP-ICH та Гельсінської декларації [5]. Було досягнуто письмової інформованої згоди батьків/опікунів усіх учасників. Протокол дослідження був затверджений Місцевим етичним комітетом (LEC) для всіх учасників.

Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою програмного забезпечення «R-statistics version 4.2.2» (31.10.2022). Дані представлені у вигляді середніх значень з 95% довірчим інтервалом (ДІ) або стандартним відхиленням. У разі нормального розподілу змінних було визначено середнє арифметичне (М) і його стандартну похибку (m). Результати представлені як $M \pm m$.

Результати та обговорення

Характеристика хворих узагальнена в таблиці 1. Можна помітити незначне переважання осіб чоловічої статі. Маніфестація виникала в різному віці, але переважно відразу після народження або в ранньому віці життя – за перші два роки життя було діагностовано 210 (81,08%) ЛМ. Діагноз встановлено пренатально за даними рутинної ультразвукографії у 38 (15,8%) випадках, у 2 (5,3%) з них проведено МРТ плода з підозрою на компресію дихальних шляхів та проведено одну процедуру EXIT. Шийно-лицьові ЛМ виникали у більшості випадків (52,51%), однак, незважаючи на те, що ductus thoracicus є лівобічним, переважання лівобічних шийно-лицьових ЛМ у наших пацієнтів не спостерігалось. (рис. 1). У 212 (82,2%) випадках це була первинна госпіталізація.

Інші 47 (18,15%) пацієнтів проходили лікування до направлення, включаючи 44 (16,99%) хірургічне лікування та 3 (1,16%) консервативне лікування, з яких у трьох випадках застосовувалися β-адреноблокатори, а в одному – системні стероїди. Ускладненнями раніше проведених процедур були: пошкодження лицьового нерва (n=2), пошкодження діафрагмального нерва (n=1), везикули шкіри та слизової оболонки з лімforeєю (n=18), деформуючі рубці (n=22).

Таблиця 1

Характеристика пацієнта з ЛМ

Всього група n=259
Стать
Чоловіча 142 (54,83%)
Жіноча 117 (44,17%)
Дебют «Вік хвороб»
Пренатально 41 (15,83%)
Відразу після народження 78 (30,12%)
1-5 років 91 (35,14%)
6-12 років 27 (10,42%)
> 12 років 22 (8,49%)
Анатомічні локалізації
Голова та шия 136 (52,51%)
Абдомінальна та заочеревинна 43 (16,60%)
Пахвові 11 (4,25%)
Кінцівки 24 (9,27%)
Грудна та черевна стінка 9 (3,47%)
Промежина 9 (3,47%)
Множинні ураження 10 (3,86%)
Зовнішня статеві сфера 17 (6,56%)
Клінічні форми
Кістозна (поширена) 244 (94,21%)
GLA 5 (1,93%)
KLA 3 (1,16%)
ЛМ в ГСД 3 (1,16%)
CTLM 4 (1,54%)
Первинні пацієнти 212 (82,2%)
Попереднє лікування
β-блокатори 3 (1,16%)
Системні стероїди 1 (0,39%)
Хірургія 36 (13,9%)
Ускладнення, пов'язані з ураженням
Компресія дихальних шляхів 17 (12,5%)
Проптоз 4 (1,54%)
Гострий екзофтальм 2 (0,77%)
Лімforeя слизових оболонок 8 (3,09%)
Лімforeя шкіри 18 (6,95%)
Порушення згортання крові 5 (1,93%)
Хілоперитонеум 1 (0,39%)
Хілоперикард 3 (1,16%)
Хілоторакс 5 (1,93%)
Ураження кістками 11 (4,25%)

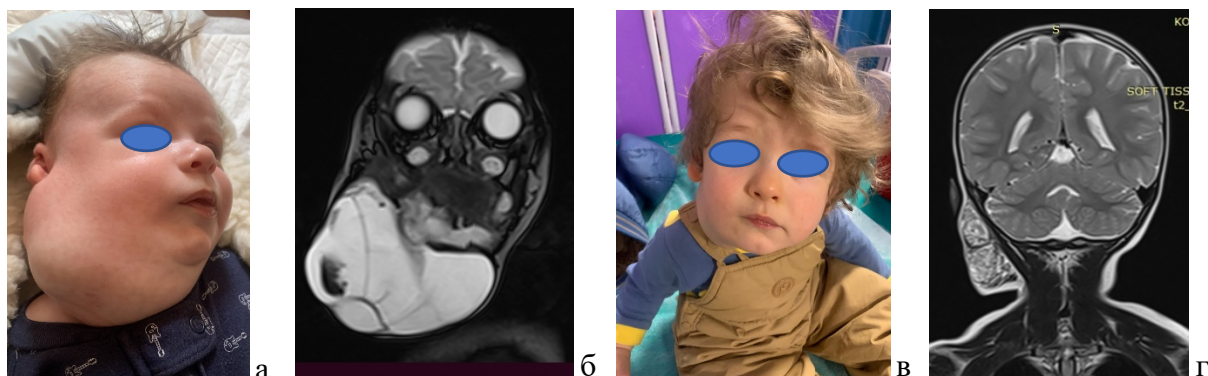


Рис. 1. Пацієнти з шийно-лицевими ЛМ. До (а, б) і після (в, г) склеротерапії.

Ускладнення ЛМ все частіше були викликані масовою локалізацією. Серед 136 пацієнтів з кістозними ЛМ голови, шиї та середостіння у 17 (12,5%) розвинулася компресія дихальних шляхів. У 7 випадках (5,14%) це був транзиторний стридор, 6 (4,41%) пацієнтів потребували трахеостомії з приводу обструкції дихальних шляхів. Інші 4 (2,94%) потребували термінової операції з приводу гострого респіраторного дистрес-синдрому. Всім пацієнтам була проведена трахеостомія до початку специфічного лікування. Основними факторами ризику клінічно значущої компресії дихальних шляхів були двостороннє ураження та масова ретроцесія в середостіння.

Проптоз, що виник внаслідок ураження верхньої повіки, спостерігався у 4 випадках. У таких хворих існує високий ризик розвитку амбліопії, що потребує термінової терапії. Склеротерапія бленоміцином у зазначених випадках була дуже ефективною. Ретроканальне ураження орбіти ускладнилося гострим екзофтальмом у 2 хворих.

Везикули, лімфореза порожнини рота маніфестували у 8 (5,88%) хворих з ЛМ голови та шиї, зі значною макрогlossenією та деформацією відкритого прикусу у 5 з них. Шкірні везикули з лімфорезом спостерігалися у 18 (6,95%) хворих; при 14/18 (77,8%) ураженнях шкіри виникли після раніше проведених процедур з неповним видаленням ЛМ. У більшості випадків згадані ураження спостерігалися в кінцівках (n=7), області промежини (n=3) та обличчі (n=3).

Порушення згортання крові, підвищення рівня D-димеру діагностовано у 5 (1,93%) хворих з гігантськими ЛМ. Спостерігалася значне підвищення рівня D-димеру (більш ніж у 5 разів від нормального рівня) та незначне зниження рівня фібриногену.

Найнебезпечніші ускладнення були пов'язані з витіканням лімфи, внутрішньовогнищевим крововиливом та/або запаленням та раптовим мас-ефектом у пацієнтів з медіастинальною ЛМ.

Хілоторакс розвинувся у 2 пацієнтів з величезними грудними та черевними ЛМ, один з яких був прооперований до госпіталізації. При подальших розслідуваннях було встановлено, що причиною післяопераційного масивного витікання лімфи стала травма великих лімфозбирачів на рівні цистерни чилі. Всього ЛМ середостіння діагностовано у 18 (6,95%) хворих, серед них 2 (11,1%) ураження були ізольовані, 11/18 (61,1%) поєднувалися з ураженнями голови та шиї та 2/18 (11,1%) з масивними тупцалевими ЛМ. Раптові внутрішньовогнищеві кровотечі виникли у 3/18 (16,7%) медіастинальних ЛМ з мас-ефектом та гострим респіраторним дистрес-синдромом. Успішно проведено термінове оперативне лікування

з повним видаленням ЛМ у одного пацієнта та процедурами дебулювання в інших двох випадках.

Для лікування ЛМ були використані такі методи: склеротерапія (n=149; 57,52%), хірургічне видалення (n=49; 18,15%), склеротерапія та хірургічне втручання комбінація (n=25; 9,65%), сиrolімум (n=4; 1,54%), з 8 пацієнтами, які пройшли системну терапію сиrolімумом та 2 з місцевим застосуванням сиrolімумового гелю.

ОК-432 як склерозуючий засіб застосовували у 80 (49,08%) випадках, бленоміцин – у 50 (19,31%), а їх комбінацію – у 33 (12,74%). Усі пацієнти продемонстрували добру переносимість обох препаратів, хоча ОК-432 викликав шкірний висип як алергічну реакцію (1/80, 1,25%), набряк, який потребував стаціонарної декомпресії (4/80, 5,0%). Бленоміцин, у свою чергу, спричиняв місцеву інфекцію (1/83, 1,2%), переважно при застосуванні на слизовій оболонці порожнини рота, та місцеву гіперпігментацію (2/83, 2,4%).

Склеротерапію було проведено 117/136 (86,03%) хворих з ЛМ голови та шиї, причому ОК-432 – у 62 (55,36%), бленоміцин – у 28 (25,0%) та їх комбінація – у 22 (19,64%) випадках. 4/136 (2,94%) пацієнтів з ЛМ голови та шиї потребували хірургічного лікування за такими показаннями: нетипова клінічна картина, яка ускладнювала гістопатологічний діагноз (n=2), рецидивуюче запалення (n=1) та алергія на ОК-432 (n=1). У 13 (9,56%) пацієнтів було використано комбінацію методів: склеротерапія супроводжувалася такими процедурами, як трахеостомія з масовою резекцією (n=3), часткова резекція язика у важких випадках макрогlossenії (n=3), резекція внутрішньоорбітальної частини ЛМ, що призвела до тяжкого екзофтальму (n=1), та процедури дебулювання у пацієнтів із залишковою масою після склеротерапії (n=6). Спонтанна регресія малих ЛМ спостерігалася у 3 (2,21%) пацієнтів. Серед 11 хворих з ЛМ голови та шиї, що поширюються на середостіння, у 6 (54,55%) хворих було проведено склеротерапію, у 3 (27,27%) випадках – комбіновану склеротерапію та трахеостомію, а у 2 (18,18%) випадках – склеротерапію та видалення маси середостіння.

Лікування ЛМ голови та шиї показало відмінні результати у 69 (50,74%) пацієнтів (Рис 1), хороші результати у 47 (34,56%) та задовільні результати у 20 (14,71%). Летальних випадків у цій групі не спостерігалася. Відмінні результати в основному були досягнуті у хворих з макрокістозними ЛМ. Серед 64 хворих з одностороннім макрокістозним ураженням відмінні і хороші результати були досягнуті в 100% випадків, при цьому 52 (81,2%) з них потребували лише одного сеансу склеротерапії. Мікрокістозні ЛМ мали гірший прогноз, особливо при локалізації у верхній губі, де

досягалася лише 10-30% регресія. Гірший прогноз можна передбачити, коли пацієнти перенесли попереднє хірургічне втручання із залишковим вогнищем ураження. Серед 16 таких хворих 5 (31,3%) показали задовільні результати.

Склеротерапію було проведено 3 (81,82%) з 11 пацієнтів з паховими ЛМ, причому ОК-432 – у 9 (60,0%) та ОК-432 у комбінації з блеомицином – у 2 випадках. Відмінний результат був досягнутий у 8 (72,73%) і хороший результат у 2 (18,18%) пацієнтів. У 2 пацієнтів, які раніше перенесли процедури дебалінгу, склеротерапія була недостатньо ефективною, але місцеве застосування 0,2% гелю сиролімуму для прогресування уражень шкіри було успішним.

З 24 пацієнтів з ЛМ кінцівок 10 були госпіталізовані вперше, а 8 перенесли попередню операцію. Слід зазначити, що у всіх дітей з попередніми процедурами розвивалися ускладнення, включаючи шкірні везикули в рубці розрізу (n=7), лімфедему (n=2), лімфорею тривалістю понад 30 днів (n=3). Для кінцівок проведено лікування, склеротерапію у 13 (54,17%) та оперативне втручання у 1 (4,17%) пацієнта.

Абдомінальну та заочеревинну ЛМ діагностовано у 39 (15,06%) дітей. З них 36 (92,30%) мали ізольовані ураження, 3 (7,69%) поєднані з медіастинальними ЛМ. Хірургічні резекції черевної та заочеревинної ЛМ виконано у 32 хворих, у тому числі 16 (41,03%) чистих лапароскопічних видалень ЛМ, та 6 (16,38%) відеоасистованих транспупковиних резекцій сегмента кишківника, ураженого ЛМ. Спочатку 5 пацієнтам була проведена лапаротомія. В інших 5 випадках, переважно у пацієнтів, які перенесли попередні операції або тяжкі запальні процеси ЛМ, з міркувань безпеки було потрібне переведення на лапаротомію. Склеротерапія була обрана як оптимальний метод у 4 дітей з заочеревинними ЛМ. У 1 хворого на ЛМ з заочеревинним зв'язком з грудною протокою за допомогою цистерни хілі склеротерапія під лапароскопічним контролем.

Ураження селезінки у 3 пацієнтів вимагали спленектомії в 1 випадку з приводу значного больового синдрому, для інших 2 була обрана стратегія «спостерігай і чекай». Лікування абдомінальних ЛМ показало відмінні результати у 30 (76,92%) випадках, добре – у 7 (17,95%), задовільне – у 2 (5,13%) та незадовільне – у 1 (2,3%) хворого.

Таблиця 2

Лікування кістозних (поширених) ЛМ за анатомічною локалізацією

Анатомічна локалізація	Склеротерапія	Хірургія	Системний сиролімум	Поєднанні	Спонтанна регресія, спостереження
Голова і шия Всього: 136	117 (86,03%)	4 (2,94%)		13 (9,56%) (склеротерапія та хірургія)	2 (1,47%)
Абдомінальні та заочеревинні Всього: 43	5 (11,63%)	32 (74,42%)	2 (4,65%)	4 (9,30%) (склеротерапія та хірургія)	-
Пахова Всього: 11	9 (81,82%)			2 (18,18%) (склеротерапія та місцевий сиролімум)	
Кінцівок Всього: 24	13 (54,17%)	1 (4,17%)		1 (4,17%)	9 (37,5%)
Зовнішня статеві сфера і промежина Всього: 26	5 (19,23%)	10 (38,46%)	2 (7,69%)	5 (19,23%) (склеротерапія та хірургія)	4 (15,38%)

Системну терапію сиролімумом застосовували у 8 (3,09%) хворих з ускладненими кістозними ЛМ ший та середостіння з обструкцією верхніх дихальних шляхів (n=2), грудними та абдоминальними ЛМ, ускладненими хілотораксом (n=2), великими ураженнями грудної стінки з поширенням на середостіння (n=2), ЛМ зовнішньої статевої сфери та промежини (n=2). У 7/8 (78,5%) пацієнтів спостерігалася поліпшення симптомів, зменшення розміру ЛМ та порушення якості косметичних засобів. У жодного з пацієнтів не спостерігалася повного зникнення захворювання. Тривалість лікування сиролімумом становила від 6 до 24 місяців, медіана – 7±2,4. Один пацієнт у віці 2 років з поширеною абдоминальною та заочеревинною ЛМ, масивним хілотораксом після попередньої операції помер від вторинного імунodefіциту та сепсису.

Спостерігалися ускладнення системної терапії сиролімумом: мукозит порожнини рота (n=2), дисліпідемія (n=2), лейкопенія (n=1). Мукозит порожнини рота успішно лікувався місцевими антисептиками, дисліпідемія коригувалася за допомогою дієти. Лейкопенія виникла у дитини першого року життя, і після короткочасного прийому сиролімуму зниження рівня лейкоцитів нормалізувалася, а після терапії сиролімумом терапія проходила без ускладнень.

Усі пацієнти з ЛМ зовнішніх статевих органів та промежини (n=26) отримували спеціалізоване лікування, адаптоване до тяжкості клінічної картини. Склеротерапія, яка передбачає введення склерозуючих засобів для індукції облітерації патологічно змінених лімфатичних судин, була проведена в 4 випадках. Хірургічне лікування, що

включає часткову або повну резекцію уражених тканин для зменшення вади розвитку та покращення функціональних та естетичних результатів, було проведено у 9 хворих. Крім того, 2 пацієнти отримували системну терапію сиролімумом, інгібітором mTOR, який регулює ангиогенез та зменшує проліферацію аномальних лімфатичних судин. Такий комплексний підхід сприяв регресу патологічного процесу і мінімізував ризик рецидиву.

Оцінка ефективності лікування у більшості випадків продемонструвала позитивні результати. Повне зникнення клінічних проявів або лише мінімальні залишкові симптоми без функціональних порушень спостерігалися у 7 пацієнтів (26,92%), що свідчить про відмінний результат лікування. Значне поліпшення з мінімальними залишковими симптомами, класифіковане як хороший результат, було досягнуто у 12 пацієнтів (46,15%). Задовільний результат, що характеризується частковим регресом патологічного процесу, зафіксовано в 7 випадках (26,92%).

Вибір варіанту лікування ЛМ визначається їх локалізацією, що виділено в таблиці 2.

За даними багатофакторного аналізу, результат лікування кістозної ЛМ визначається, в першу чергу, типом ЛМ і попереднім періодом лікування. Відмінні результати лікування показують хворі з макрокістозними ЛМ (p<0,005). Попереднє лікування знижує ефективність лікування (p<0,005), підтікання лімфи і маси середостіння погіршують прогноз.

Загальні результати лікування кістозних ЛМ зведені в таблицю 3.

Таблиця 3

Результати лікування

Анатомічні локалізації	Відмінна	Хороший	Задовільним	Чистого
Голова і шия Всього: 136	69 (50,74%)	47 (34,56%)	20 (14,71%)	0
Абдоминальні та заочеревинні Всього 39	30 (76,92%)	7 (17,95%)	2 (5,13%)	0
Пахвова Всього 11	8 (72,73%)	2 (18,18%)	1 (9,09%)	0
Кінцівок Всього 24	3 (12,5%)	18 (75%)	3 (12,5%)	0
Зовнішня статевая сфера і промежина Всього 26	7 (26,92%)	12 (46,15%)	7 (26,92%)	0
Інші, включаючи множинні ураження Всього 23	6 (26,09%)	9 (39,13%)	7 (30,43%)	1 (4,35%)
Підсумок 259	123 (47,49%)	95(36,68%)	40 (15,44%)	1 (0,39%)

Обговорення результатів дослідження

При характеристиці кістозних ЛМ їх основні клінічні ознаки можна охарактеризувати наступним чином: частота в популяції становить 1 на 4000-16000 живонароджених [7, 8], переважно локалізується в анатомічних ділянках великих лімфатичних колекторів – в голові і шиї – 45-53% [1, 9] (точка лімфатичної протоки впадає у венозний кут); а в черевній порожнині (cisterna chyli як злиття черевних лімфатичних приток) [10], дебют захворювання відбувається протягом двох перших років життя, проте клінічні ознаки можуть з'явитися в будь-якому віці [1, 8]. Результати досліджень принципово корелюють з даними літератури [11]: у 62,5% була локалізація голови та шиї, у 17,9% – в черевній порожнині та заочеревинному шляху, початок захворювання спостерігався на двох перших роках життя у 70,7% хворих, у 6,3% пацієнтів клінічні ознаки з'являлися у віці старше 12 років; 15,8% ЛМ були діагностовані пренатально [12].

Протягом багатьох років єдиним варіантом лікування кістозних ЛМ було хірургічне видалення. Однак це часто давало невтішні результати. Хірургічне лікування ЛМ голови та шиї призводило до ускладнень у 12-33% випадків та повторного лікування у 15-53% [9, 13]. Рецидиви та ускладнення виникають у тих випадках, коли передопераційне обстеження було неповним або стратегія лікування була неправильно спланована. Дитячі хірурги повинні пам'ятати про «хірургічні сюрпризи» [14]. Відповідно аналізу результатів дослідженням, ні КТ, ні МРТ ніколи не проводилися у 80,0% пацієнтів, які перенесли операції із залишковими масами та/або післяопераційними ускладненнями.

Роль хірургічного втручання у досягненні бажаного косметичного результату у хворих з шийно-лицьовою ЛМ є сумнівною. При плануванні процедури необхідно чітко усвідомлювати, що ЛМ можуть прилипати до підстилючих фасціальних листків, інфільтрувати тканини та порушувати нормальну анатомію. Пошкодження життєво важливих нервово-судинних структур при видаленні доброякісного утворення неприпустимі [15]. Також не можна виключати можливість прогресування асиметрії після хірургічного втручання з подальшим приєднанням лімфатичних везикул до навколишніх тканин та післяопераційних рубців, які ми спостерігали у 31,3% пацієнтів [16].

Незважаючи на відсутність встановленого стандартного лікування кістозних ЛМ, в останні десятиліття все частіше використовується склеротерапія [2, 9, 17]. Усі автори вказують на кращі результати для макрокістозних ЛМ незалежно від використаного склерозуючого агенту [9, 17, 18]. Ми використовували для склеротерапії як ОК-432, так і блеоміцин з хорошими клінічними результатами і мінімальними побічними ефектами.

Бувши ізольованими ураженнями у більшості випадків ЛМ не загрожують життю дітей, а також у випадках з невеликими локальними ураженнями, які потенційно можуть спонтанно регресувати, що спостерігалось у 2,8% кістозних ЛМ. Отже, слід уникати хірургічного видалення або склеротерапії у дітей молодшого віку, оскільки ЛМ зазвичай локалізуються в безпосередній близькості від життєво важливих органів, тому життєво важливі функції, такі як дихання, ковтання, слух, зір тощо, можуть бути під загрозою. Слід визнати, що не всі ЛМ піддаються повному лікуванню. «Тактика «спостерігай і вічикуй» часто є кращим вибором, ніж непродумане лікування без повного розуміння природи захворювання, що може призвести до катастрофічних наслідків для здоров'я пацієнтів [19]. Середній вік на момент початку лікування в нашому дослідженні становив 3,9±3,6 року [ДІ 95%], за даними літератури середній вік на момент початку лікування становив 3,4 року [15].

До недавнього вважалося, що ЛМ виникають через дефіцит у розвитку лімфатичної мережі, що призводить до розширених і дисфункціональних каналів, яких не вистачає у гладком'язових клітинах. Але останнє фундаментальне наукове дослідження довело, що ЛМ виникає внаслідок генетичних аномалій в конкретних клітинах у межах вади розвитку [7, 13].

Мутації соматичної фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфітол-3-кінази, каталітичної субодиниці альфа (PI3KCA) поширені при ізольованій лімфатичній мальформації та деяких ВМ з лімфатичною складовою [20]. Відкриття соматичних мутацій у шляху PI3K/mTOR (PIK3CA) та мутацій надає переконливі докази критичної ролі цього шляху в регуляції росту та організації судин. Таким чином, інгібітори mTOR розглядаються як шлях вперед у лікуванні ЛМ. Перше повідомлення про застосування сиролімусу у пацієнтів з ЛМ було опубліковано в 2011 році [21]. Кілька серій клінічних випадків [9, 22, 23] і проспективне мультицентральне дослідження [20] показують обнадійливі результати. Проте, у всіх дослідженнях існували певні обмеження, так як проводилися в гетерогенних групах пацієнтів, так як це впливає на точність статистичної оцінки даних.

Відкритими залишаються питання тривалості лікування, профілактики токсичних ефектів та потенційних довгострокових ризиків розвитку раку шкіри та лімфоми [24]. Доступні джерела дещо відрізняються щодо початкової дози сиролімусу, але найбільш часто використовується навантажувальна доза становить 1,6 мг/м² у два прийоми [4, 21]. Таку ж модифікацію дозування ми застосовуємо і в нашій практиці. Суперечливі дані наведені в публікаціях, що стосуються концентрації си-

ролімусу в плазмі крові. Більшість авторів згадують про 5-15 нг/мл – за даними літературного аналізу, така концентрація зафіксована у 19 з 25 джерел, що становить 76% [13]. У нашому дослідженні ми підтримували однакову медіану концентрації сиролімусу в плазмі крові, при визначенні дози нижче 5 нг/мл дозу збільшували на 10%. Ми зрозуміли, що концентрація сиролімусу в плазмі крові вище 20 нг/мл є токсичною [13]. Тому будь-які відхилення в кліренсі сиролімусу необхідно розглядати у дітей молодшого віку як параметр, що вказує на здатність до демедикаментозного лікування.

Найбільш достовірні дані про стратегії дозування сиролімусу дають фармакологи Медичного центру дитячої лікарні Цинцинаті [3]. Концентрація сиролімусу в плазмі крові 5-15 нг/мл була досягнута через 2-3 місяці лікування у 94% дітей віком від 3 місяців до 18 років. Середня доза для досягнення концентрації ~ 10 нг/мл у пацієнтів старше 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. За даними літератури та результатами наших досліджень можна сказати, що потенційна токсичність сиролімусу більш небезпечна для дітей молодшого віку. У нашої пацієнтки лейкопенія виникла у дитини 12 місяців, в інших дітей ознак депресії кісткового мозку не спостерігалось. У 2018 році вперше було зареєстровано дві смертельні випадки, пов'язані з сиролімусом, у немовлят з капошіформною гемангіоендотеліомою, ускладнені пневмоцистною пневмонією в обох випадках [25]. Варто приділити особливу увагу профілактиці таких ускладнень.

Література:

1. Hyvonen H, Salminen P, Kyrklund K. Long-term outcomes of lymphatic malformations in children: An 11-year experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Surg.* 2022;57(12):1005-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.07.024>. PMID: 35973860.
2. Moussa RM, Oseni AO, Patel S, Mailli L, Morgan R, Ratnam LA. Outcome evaluation for the treatment of low flow venous and lymphatic malformations. *CVIR Endovasc.* 2024;7(1):84. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42155-024-00493-z>. PMID: 39612035 PMCID: PMC11607242.
3. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2016;137(2): e20153257. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3257>. PMID: 26783326 PMCID: PMC4732362.
4. Wiegand S, Dietz A, Wichmann G. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(8):3801-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07378-8>. PMID: 35526176 PMCID: PMC9249683.
5. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>. PMID: 24141714.
6. Saibene AM, Rosso C, Felisati G, Pignataro L, Schindler A, Ghilardi G, et al. Sirolimus treatment for paediatric head and neck lymphatic malformations: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(8):3529-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07991-1>. PMID: 37115326 PMCID: PMC10313583.
7. Lee SY, Loll EG, Hassan AS, Cheng M, Wang A, Farmer DL. Genetic and Molecular Determinants of Lymphatic Malformations: Potential Targets for Therapy. *J Dev Biol.* 2022;10(1):11. DOI: <https://doi.org/10.3390/jdb10010011>. PMID: 35225964 PMCID: PMC8883961.
8. Petkova M, Ferby I, Makinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *J Clin Invest.* 2024;134(6): e172844. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci172844>. PMID: 38488007 PMCID: PMC10940090.
9. Zobel MJ, Nowicki D, Gomez G, Lee J, Howell L, Miller J, et al. Management of cervicofacial lymphatic malformations requires a multidisciplinary approach. *Pediatr Surg.* 2021;56(5):1062-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.09.017>. PMID: 33982660.
10. Trenor CC, 3rd, Chaudry, G. Complex lymphatic anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(4):186-90. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.07.006>. PMID: 25241096.
11. Lee S, Luhar A, Miller J. Lymphatic Malformations: Review of Diagnosis and Management for the Interventional Radiologist. *Semin Intervent Radiol.* 2024;41(4):389-403. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791281>. PMID: 39524235 PMCID: PMC11543113.
12. Le Boulanger N, Bisdorff A, Boccaro O, Domp Martin A, Guibaud L, Labreze C, et al. French national diagnosis and care protocol (PNDS, protocole national de diagnostic et de soins): cystic lymphatic malformations. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02608-y>. PMID: 36639640 PMCID: PMC9837920.
13. Kamhieh Y, Mitra R, Burnett T, Jones H, Roblin G, Hall A. Sirolimus for Pediatric Cervicofacial Lymphatic Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2024;134(5):2038-47. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.31091>. PMID: 37812168.
14. Kumar P, Sengar M, Mohta A. Atypical scrotal masses: Surgical surprise. *Trop Doct.* 2022;52(1):116-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/00494755211036588>. PMID: 34369826.
15. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* 2020;62(3):257-304. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.14077>. PMID: 32202048 PMCID: PMC7232443.

Ми успішно застосовували сиролімус у пацієнтів з гігантськими ЛМ. Позитивні результати терапії сиролімусом у хворих на ЛМ були показані нещодавно в останніх публікаціях, але прогноз погіршується при пов'язаному з неконтрольованим хілотораксом, медіастинальним компонентом та компресією дихальних шляхів [3].

Висновки

Клінічні ознаки ЛМ дуже варіабельні, починаючи від невеликої та безсимптомної маси до масивних уражень.

Поширеними ускладненнями ЛМ є запалення і внутрішньоосередкові кровотечі з масовим ефектом, сепсис і постгеморагічний шок.

Було використано кілька терапевтичних підходів, включаючи хірургічне втручання; склеротерапія; і, з недавніх пір, системна таргетна терапія. Хірургічне втручання є варіантом вибору лікування ЛМ черевних та зовнішніх статевих органів, але воно є потенційно шкідливим при ЛМ шийно-лицевих органів та кінцівок, з високою частотою рецидивів та ускладнень та незадовільним косметичним результатом. У складних випадках системна терапія інгібіторами mTOR була ефективною.

Отримані результати підтверджують ефективність мультидисциплінарного підходу в лікуванні ЛМ у цій анатомічній області та підкреслюють необхідність подальшого вдосконалення терапевтичних стратегій для оптимізації довгострокових результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

16. Kalwani, NM, Rockson, SG. Management of lymphatic vascular malformations: a systematic review of the literature. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(4):1077-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.01.013>. PMID: 33540133.
17. Kulungowski AM, Patel M. Lymphatic malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(5):150971. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150971>. PMID: 33069296.
18. Fasching G, Dollinger C, Spindel S, Tepeneu NF. Treatment of lymphangiomas by means of sclerotherapy with OK-432 (Picibanil®) is safe and effective – A retrospective case series. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;81:104531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104531>. PMID: 36147081 PMCID: PMC9486752.
19. Morgan P, Keller R, Patel K. Evidence-Based Management of Vascular Malformations. *Facial Plast Surg.* 2016;32(2):162-76. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581141>. PMID: 27097138.
20. Maruani A, Tavernier E, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D, et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):1289-98. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3459>. PMID: 34524406 PMCID: PMC8444064.
21. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(6):1018-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.23124>. PMID: 21445948.
22. Бензар ІМ, Левицький АФ, Дегтярьова ДС, Годік ОС, Дубровін ОГ. Лікування лімфатичних мальформацій у дітей: 10-річний досвід. *Хірургія дитячого віку.* 2022;2:5-14. DOI: <https://doi.org/10.15574/PS.2022.75.5>
23. Szahafi I, Teplisky D, Lambert G, Affranchino N, Weller S, Imizcoz FL, et al. The Impact of Adjuvant Sirolimus Therapy in the Surgical Management of Scrotal Slow-Flow Vascular Malformations. *Urology.* 2021;147:270-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.08.051>. PMID: 32920033.
24. Hortlund M, Arroyo Muhr LS, Storm H, Engholm G, Dillner J, Bzhilava D. Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1091-101. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30531>. PMID: 27870055.
25. Ying H, Qiao C, Yang X, Lin X. A Case Report of 2 Sirolimus-Related Deaths Among Infants With Kaposiform Hemangioendotheliomas. *Pediatrics.* 2018;141(Suppl 5): S425-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2919>. PMID: 29610165.

MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF LYMPHATIC MALFORMATIONS IN CHILDREN

I. Benzar^{1,2}, R. Mamedov^{1,2}

Bogomolets National Medical University¹,
National children's specialized hospital «OKHMATDYT»²
(Kyiv, Ukraine)

Summary.

Lymphatic malformations (LMs) represent a prevalent subtype of vascular anomalies associated with significant morbidity in pediatric patients. Clinical manifestations, disease progression, and prognosis correlate with cyst size and anatomical location. However, optimal therapeutic strategies remain incompletely defined.

The aim of this study was to analyze the clinical presentation, complications, and treatment outcomes of LMs in children.

Methods. This retrospective, non-randomized case series included 259 patients with LMs who underwent hospital treatment at a single center between 2014 and 2024.

Results. The majority of patients presented with LMs during the first two years of life (81,5%), and a significant number were diagnosed prenatally (15,83%). Cervicofacial LMs were the most common type (52,51%), with mediastinal involvement observed in 11.9% of cases. Airway obstruction necessitated tracheostomy in 4.2% of patients. Abdominal and retroperitoneal LMs were diagnosed in 43 (19,1%) while external genitalia involvement was noted in 17 (6,56%) patients. Sclerotherapy was the primary treatment for head and neck LMs (117/136 (86,03%)), whereas surgical resection was more frequently employed for abdominal LMs (32/43 (74,42%)) and external genitalia LMs (10/26 (38,46%)). Extremity, axillary, and truncal LMs were predominantly managed with sclerotherapy. Systemic sirolimus therapy was administered in 3.1% of cases (n=8) with complicated LMs, resulting in symptomatic improvement in 78.5% of these patients, though no complete resolutions were achieved.

Conclusion. Common LM complications included inflammation and intralesional bleeding with mass effect. Surgical resection proved effective for abdominal and external genitalia LMs but carried potential risks for cervicofacial and limb LMs. mTOR inhibitor therapy demonstrated efficacy in complex cases. A multidisciplinary approach remains essential for LM management, with further refinement of treatment strategies required to optimize outcomes.

Keywords: Vascular Anomalies; Lymphatic Malformations; Children; Cclerotherapy; Curgical Treatment; mTOR Inhibitors.

Контактна інформація:

Бензар Ірина – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

e-mail: ira_benzar@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7637-7769>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195373257>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABU-0165-2022>

Мамедов Рашад – аспірант кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

e-mail: rashadek94@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5640-7941>

Contact information:

Iryna Benzar – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Paediatric Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: ira_benzar@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7637-7769>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195373257>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABU-0165-2022>

Rashad Mamedov – Postgraduate Student, Department of Paediatric Surgery, Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: rashadek94@gmail.com



Надійшло до редакції 13.05.2025 р.
Підписано до друку 25.09.2025 р.