

## ЛЕЧЕНИЕ ХИЛЕЗНОГО ВЫПОТА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

М.А. Сулавко, А.С. Гурская, Р.Р. Баязитов, Е.В. Екимовская, И.В. Карнута, Ф.С. Пилоян

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

## TREATMENT OF CHYLETIC EFFUSION IN NEWBORNS AND INFANTS

M.A. Sulavko, A.S. Gurskaya, R.R. Bayazitov, E.V. Ekimovskaya, I.V. Karnuta, F.S. Piloyan

FSAU "National Research Medical Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Введение.** Хилезный выпот – скопление хилезной жидкости в различных полостях организма – является одним из тяжелых клинических проявлений генерализованных лимфатических мальформаций или осложнением течения простых лимфатических мальформаций с высоким уровнем неблагоприятных исходов у новорожденных и детей грудного возраста.

**Материалы и методы.** С 2017 по 2024 г. в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России пролечено всего 20 пациентов с хилезным выпотом различной локализации (13 пациентов с хилоперитонеумом и 7 с хилотораксом). Возраст пациентов составил от 0 до 347 дней (9 девочек и 11 мальчиков). Всем пациентам после выполнения дренирования соответствующей полости проведено дифференцированное назначение консервативной терапии октреотидом и сиролимусом.

**Результаты.** Эффективность консервативной терапии октреотидом составила 70%; при отсутствии положительной динамики, что наблюдалось в наиболее тяжелых случаях, при наличии отделяемого более 50 мл/кг/сут, назначали иммуносупрессивную терапию сиролимусом до купирования лимфорей. Неблагоприятных исходов не отмечалось.

**Заключение.** В хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста впервые в России успешно применена иммуносупрессивная терапия сиролимусом у новорожденных и детей грудного возраста с хилезным выпотом, разработана и внедрена в клиническую практику схема лечения, применение которой позволило значительно улучшить результаты лечения данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** хилоперитонеум, хилоторакс, новорожденные, октреотид.

**Introduction.** Chylous effusion is an accumulation of chylous fluid in various cavities of the body. It can manifest as a severe complication of either general or simple lymphatic malformations with a high mortality rate in newborns and infants.

**Materials and methods.** During the period from 2017 to 2024, 20 patients with chylous effusion (13 patients with chyloperitoneum and 7 with chylothorax) were treated in the surgical department of newborns and infants of the Surgical department of newborns and infants of the "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The age of patients ranged from 0 to 347 days (9 girls and 11 boys). All patients underwent drainage and conservative therapy with octreotide and sirolimus.

**Results.** All patients underwent drainage of CT and CP of the corresponding cavity, octreotide therapy was prescribed. The efficiency was 70%. No effect which was observed in the most severe cases, with discharge fluid of more than 50 ml/kg/day, immunosuppressive therapy with sirolimus was prescribed. Lymphorrhoea was stopped in all cases. There were no adverse outcomes.

**Conclusion.** In our Department for the first time in Russia, immunosuppressive therapy with sirolimus was successfully used in newborns and infants with chylous effusion. The treatment regimen was developed and introduced into clinical practice. The use of our protocol made it possible to significantly improve the treatment results for this group of patients.

**Введение.** Хилезный выпот – это проявление внутренней лимфорей, характеризуется скоплением хилезной жидкости в различных полостях организма: в брюшной полости, плевральной

или в полости перикарда. Хилезный выпот является одним из тяжелых клинических проявлений лимфатических мальформаций с высоким процентом летальности – до 30–50%, по некоторым данным – до 70%. В группе пациентов раннего возраста хилезный выпот различной локализации особенно быстро приводит к развитию фатальных осложнений, в первую очередь – к водно-электролитным нарушениям, гипоальбуминемии, анемии, лимфопении тяжелой степени и иммунодефицитным состояниям в результате выраженных потерь иммуноглобулинов, коагулопатии [1; 2; 3]. Частота встречаемости хилезного выпота составляет около 1:15000–20000 у живорожденных [1; 4; 5].

В начальных отделах лимфатических капилляров лимфэндотелиальные клетки сцеплены прерывистыми, так называемыми пуговчатыми соединениями и связаны якорными филаментами с внеклеточным матриксом, которые регулируют функцию створчатых клапанов, что позволяет лимфатическим капиллярам быть проницаемыми для большого количества межклеточной жидкости, макромолекул и иммунных клеток [6; 7].

Далее в крупных лимфатических сосудах эндотелиальные клетки сцеплены более плотными «молниевидными» соединениями, которые предотвращают утечку лимфы из сосуда. Патология межклеточных соединений может являться одним из триггерных факторов для развития хилезного выпота на фоне повышенной проницаемости. Еще одной причиной могут быть нарушения в строении лимфангиона, в частности, патология клапанного аппарата, гипоплазия или аплазия лимфатических сосудов.

Хилезный выпот может являться осложнением течения простых лимфатических мальформаций или проявлением генерализованных и диффузных форм лимфатических аномалий [8].

В структуре хилезного выпота принято выделять первичный и вторичный типы [2; 9]. Первичные выпоты обусловлены наличием врожденных пороков развития лимфатической системы, то есть аномальной структурой лимфатического дерева или повышенной проницаемостью лимфатических сосудов на различных уровнях, либо незрелостью лимфатических сосудов и цистерн, что в том числе может приводить к транссудации [3; 5]. Наличие патологии структуры лимфатического дерева (расширение или окклюзия сосудов) приводит к развитию лимфостаза и повышению внутрисосудистого давления, что в свою очередь способствует лимфорее. [1; 5; 9]. Возможными механизмами развития патологии строения лимфатического дерева является нарушение процессов слияния зачатков, происходящих из эмбриональных вен и из участков специализированной мезодермы, неполное созревание Prox1+ эндотелиальных клеток, изменение вектора миграции части данной популяции эмбриональных клеток. Имеются данные о связи хилезного выпота с генетическими синдромами, в первую очередь с синдромом Дауна, Клиппеля–Треноне–Вебера, Горэма, Шершевского–Тернера, Реклингхаузена, в том числе в сочетании с наличием врожденных пороков сердца [1; 10; 11]. Недавние генетические исследования лимфэндотелиальных клеток, выделенных из выпота при хилотораксе после проведенных коррекций врожденных пороков сердца, привели к выводу о наличии сопутствующих субклинических лимфатических аномалий и определили ряд генов-кандидатов [12]. Пороки развития лимфатической системы, как правило, характеризуются подострым течением и часто носят прогрессирующий характер [9]; таким образом, симптомы заболевания могут отсутствовать к моменту рождения, в связи с чем хилезные выпоты, возникающие до 3 месяцев жизни, принято считать врожденными [13–15].

К развитию вторичного хилезного выпота приводит травматический разрыв лимфатического сосуда, повреждения, возникающие в результате оперативного вмешательства или постановки центрального венозного катетера, а также при других состояниях, приводящих к повышению давления в лимфатических сосудах, например при наличии злокачественных новообразований [1–3]. В некоторых случаях можно говорить о предрасположенности к развитию вторичного хилезного выпота, что может быть результатом незначительных мутаций в генах, отвечающих за формирование лимфатической системы. Этот вопрос требует дальнейшего изучения [16].

Цель исследования. Целью нашего исследования явилось улучшение результатов лечения хилезного выпота у новорожденных и детей грудного возраста.

**Материалы и методы.** За период с 2017 по 2024 г. в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России был пролечено всего 20 пациентов с хилезным выпотом, в 13 случаях отмечалось наличие хилоперитонеума и в 7 случаях – развитие хилоторакса. Возраст пациентов составил от 0 до 347 дней включительно (9 девочек и 11 мальчиков), в 70% случаев возраст пациентов был до 3 месяцев, что позволило расценивать хилезный выпот в этих случаях как первичный. Всем пациентам при поступлении был

проведен стандартный набор лабораторных исследований, ультразвуковое исследование и рентгенография, дренирование соответствующей полости, проводился биохимический и цитологический анализ полученной при дренировании жидкости. Критериями хилезного характера выпота является содержание триглицеридов в исследуемой жидкости более  $0,001 \times 10^9/\text{л}$ , цитоз более  $0,001 \times 10^9/\text{л}$  с преобладанием лимфоцитов до 80–90%. Дренирование соответствующей полости выполнялось по стандартным методикам всем пациентам ( $n=20$ ), назначение парентерального питания проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями. Во всех случаях первой линией терапии служило назначение синтетического аналога соматостатина – октреотида. В течение последующих 10–14 дней проводился контроль динамики процесса. Если в течение этого периода терапия октреотидом и отмена энтеральной нагрузки не приводили к стойкому снижению количества отделяемого, решением врачебной комиссии проводилось назначение иммуносупрессивной терапии сиролимусом. За основу в данном случае был взят положительный опыт применения терапии сиролимусом при кистозных лимфатических мальформациях у детей, а также единичные публикации опыта применения терапии сиролимусом при генерализованных лимфатических аномалиях.

**Результаты.** В нашей выборке ( $n=20$ ) в 13 (65%) случаях было отмечено развитие хилоперитонеума и в 7 (35%) случаях – хилоторакса.

Таблица 1

**Распределение пациентов по характеру хилезного выпота и эффективности консервативной терапии**

Возраст на момент выявления хилезного выпота	Гестационный возраст	Масса тела при рождении	Наличие операций в анамнезе	Послеоперационные сутки на момент выявления хилезного выпота	Количество отделяемого на кг/сутки, мл	Эффект от терапии октреотидом, количество дней до купирования лимфорей	Назначение сиролимуса, количество дней до купирования лимфорей
14	35	2950	+	13	7	+ 5	
122	34	2050	–	–	111	–	+ 12
18	33	1982	+	22	52	+ 6	
16	35	2900	+	22	49	+ 7	
10	36	2490	+	7	240	–	+ 13
4	36	2430	+	4	17	+ 8	
127	28	800	+	3	15	+ 6	
35	38	2970	+	15	51	–	+ 14
122	37	2600	+	12	95	–	+ 8
0	40	3700	–	–	56	–	+ 8
124	38	3750	+	14	7	+ 5	
9	38	2260	+	9	18	+ 5	
14	33	1980	+	14	21	+ 8	
14	38	4380	+	14	11	+ 3	
5	35	3750	–	–	11	+ 6	
6	39	3060	–	–	45	+ 4	
37	41	3430	–	–	14	+ 6	
347	39	4600	–	–	28	+ 5	
96	39	4000	–	–	56	–	+ 35
16	39	3340	+	7	17	+ 5	

Проведена оценка эффективности назначаемой терапии синтетическим аналогом соматостатина – октреотидом, исследование предикторов ее неэффективности, поиск других способов решения данной проблемы, в частности, внедрение в практическую деятельность

нового метода терапии хилезных выпотов у новорожденных и детей грудного возраста – иммуносупрессивной терапии сиролимусом. Основой для разработки данного метода послужила экстраполяция положительного опыта применения сиролимуса для лечения мелко- и крупнокистозных лимфатических мальформаций различной локализации.

В нашем исследовании 65% пациентов имели оперативное вмешательство в анамнезе. Для определения характеристики хилезного выпота проведен анализ возраста пациентов (70% пациентов до 3 месяцев), наличия оперативного вмешательства в анамнезе (65% пациентов имели в анамнезе оперативное вмешательство). В результате в 17 (85%) случаях хилезный выпот расценен как первичный и в 3 (15%) случаях – как вторичный (табл. 1).

Одной из задач нашего исследования было выявление предикторов неэффективности стартовой терапии октреотидом. С этой целью нами был выполнен анализ различных показателей, это позволило установить, что количество отделяемого по дренажу у пациентов, у которых терапия октреотидом была значительно ниже эффективна по сравнению с пациентами, которые при назначении октреотида не имели тенденции к снижению количества хилезного отделяемого.

При оценке зависимости вероятности наличия эффекта от терапии октреотидом от суточного количества отделяемого на кг массы тела с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

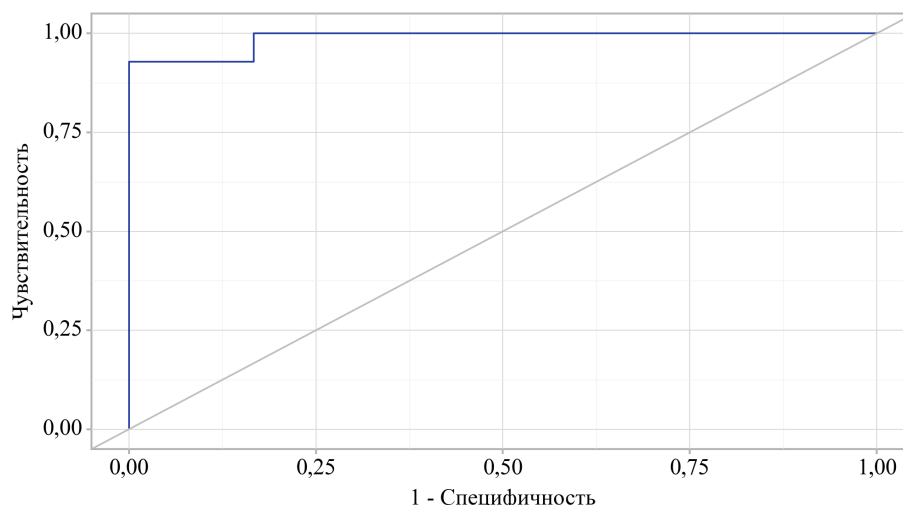
Таблица 2

**Пороговые значения количества отделяемого**

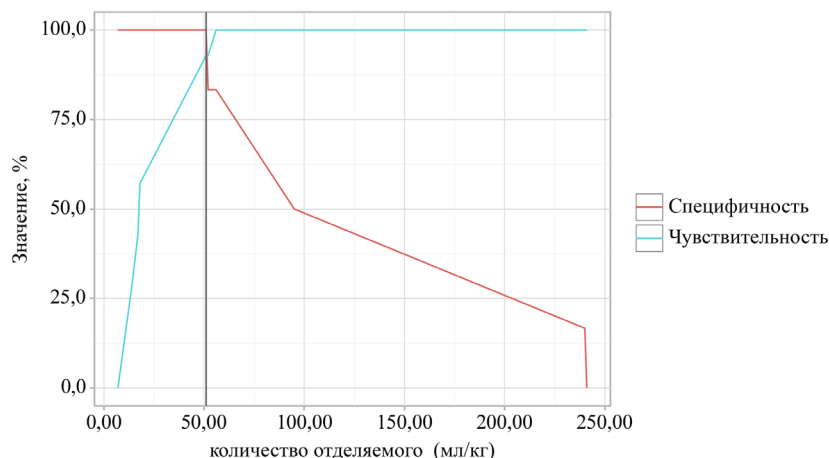
Пороговое значение	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
95	100,0	50,0	82,4	100,0
56	100,0	83,3	93,3	100,0
52	92,9	83,3	92,9	83,3
51	92,9	100,0	100,0	85,7
18	57,1	100,0	100,0	50,0

Площадь под ROC-кривой составила  $0,988 \pm 0,032$  с 95% ДИ: 0,924–1,000, что позволяет судить о статистической значимости модели ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение количества отделяемого в точке cut-off с наивысшим значением индекса Юдена составило 51 мл/кг (табл. 2). Наличие количества отделяемого менее 50 мл/кг/сутки явилось прогностически благоприятным признаком. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 92,9% и 100,0% (рис. 2).



**Рис. 1.** ROC-кривая, которая характеризует зависимость вероятности эффекта терапии октреотидом от количества отделяемого из расчета на кг массы тела



**Рис. 2.** Анализ чувствительности и специфичности предиктора в зависимости от пороговых значений количества отделяемого из расчета на кг массы тела

Согласно полученным в результате проведенного анализа данным, количество отделяемого по дренажу в перерасчете на килограмм массы тела является прогностическим признаком получения эффекта от терапии октреотидом, количество отделяемого более 50 мл/кг – неблагоприятный прогностический признак.

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

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

Общепринятого протокола лечения хилезного выпота в настоящий момент не разработано [3; 17; 18]. Целью проводимого лечения является купирование истечения хилезной жидкости, восполнение патологических потерь и профилактика инфекционных осложнений [1; 3; 9]. Для эвакуации отделяемого показано проведение дренирования соответствующей полости [2; 3; 9]. Для уменьшения продукции лимфы назначается питание с полным исключением жиров либо с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов. Среднецепочечные триглицериды этерифицируются с глицерином в короткие триглицериды, не связанные с апобелками, и при всасывании из кишечника из энтероцитов их отток осуществляется сразу в вены портальной системы, минуя лимфатическую систему, тем самым не столь существенно влияя на количество образующейся лимфатической жидкости. В отличие от них длинноцепочечные жирные кислоты в составе хиломикроннов транспортируются лимфатической системой и после этого попадают в венозное русло большого круга кровообращения. Надо отметить, что даже прием воды приводит к увеличению количества лимфы на 20%, поэтому наиболее эффективным мы считаем полную отмену энтеральной нагрузки и назначение парентерального питания [1; 9; 15]. В некоторых случаях хилезный выпот может быть купирован путем назначения только парентерального питания, что, безусловно, несет в себе риски поражения печени, атрофии кишечника в результате длительного парентерального питания и развития инфекционных осложнений, связанных с использованием центрального венозного катетера и стоянием дренажа [2; 3; 9].

Назначение производного естественного гормона соматостатина – октреотида в настоящее время является наиболее изученным методом терапии при хилезном выпоте. Впервые данный метод был применен для лечения хилезного выпота в детском возрасте в 1998 году Рименсбергером [3]. Механизм снижения лимфообразования при применении соматостатина и октреотида достигается за счет уменьшения секреции гормонов желудочно-кишечного тракта (секретина, гастрин), снижения моторики кишечника и висцерального кровотока, однако механизм этот не до конца изучен [18; 19]. Кроме того, октреотид увеличивает лимфодренажную способность за счет увеличения капиллярной фильтрации и скорости сокращения грудного лимфа-

тического протокола. Назначается препарат в дозировке 5–12 мкг/кг/час в непрерывном режиме в отдельный венозный доступ. Согласно некоторым исследованиям, возможно увеличение дозировки октреотида до 20 мкг/кг/час. В настоящее время четких рекомендаций по длительности терапии октреотидом не существует, согласно литературным данным, продолжительность использования достигает 10 недель. В целом эффективной терапия соматостатином и его аналогом октреотидом оказывается примерно в 70% случаев ее назначения, что подтверждается данными проведенного нами исследования. Побочных эффектов при использовании октреотида в нашем исследовании не отмечалось, однако ограниченный опыт длительного применения не дает возможности в настоящий момент в полной мере оценить безопасность данного метода, особенно учитывая наличие публикаций, описывающих развитие некротизирующего энтероколита на фоне введения октреотида, что связано, по-видимому, со снижением кровотока в кишечнике за счет увеличения сопротивления сосудов.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии принято рассматривать вопрос об оперативном вмешательстве. Для выявления локализации источника лимфорей в предоперационном периоде необходимо выполнение лимфографии. У детей грудного возраста применение лимфографии ограничено в силу технических трудностей и возможности развития серьезных побочных эффектов. В случае верификации источника истечения хилезной жидкости при оперативном вмешательстве возможно наложение швов на поврежденный лимфатический сосуд, купирование лимфорей в этом случае достигает 85%, однако в случае сложных лимфатических аномалий это часто дает лишь временный или частичный эффект. Когда источник лимфорей установить не удастся либо имеются множественные дефекты лимфатических сосудов, применяют различные склерозирующие вещества (фибриновый клей, калиброванный

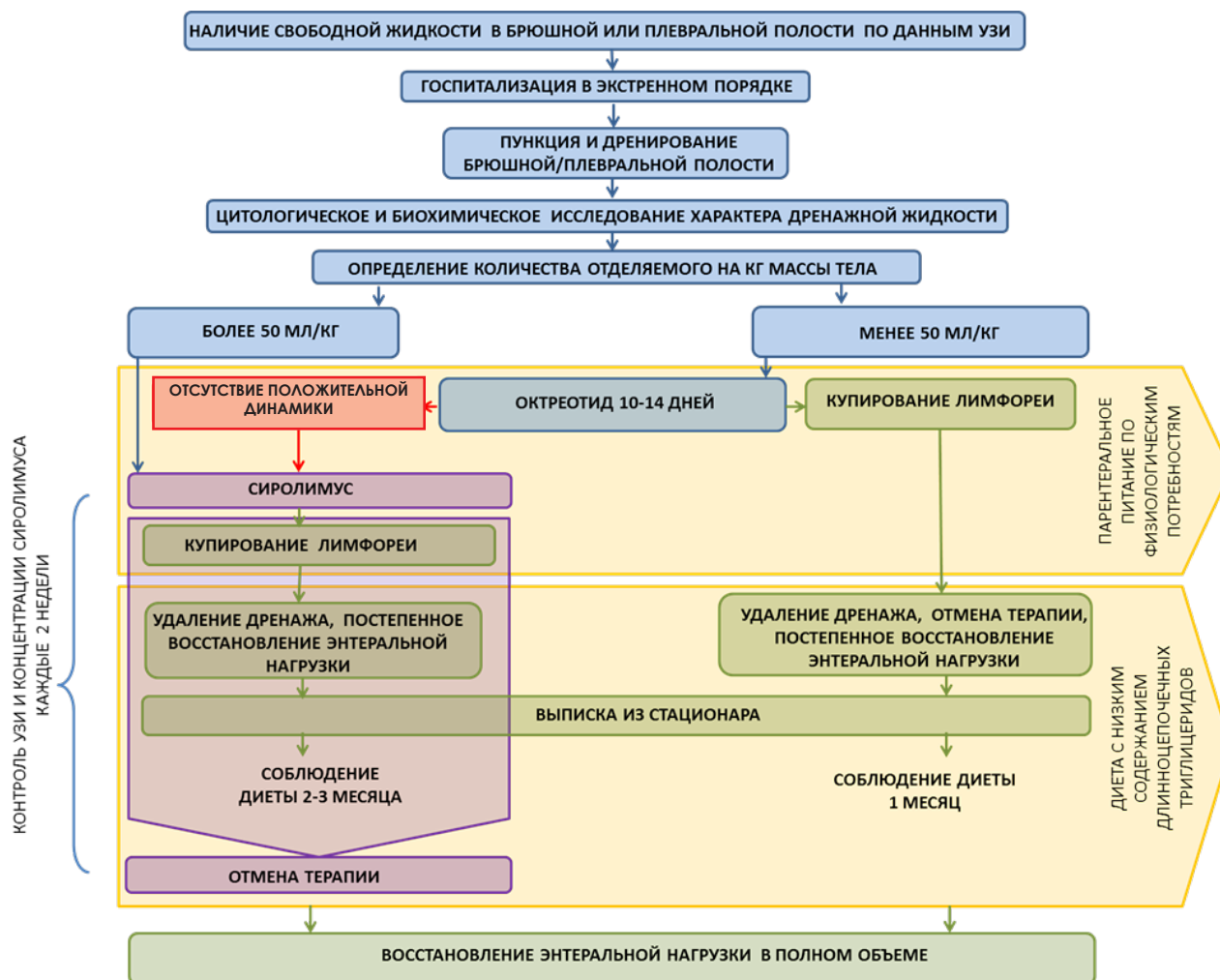


Рис. 3. Разработанная схема лечения пациентов с хилезным выпотом

тальк, тетрациклин, ванкомицин в различных дозировках, бетадин, раствор смеси бетадина с раствором декстрозы 40%), что приводит к развитию спаечного процесса. Отсутствие эффекта от хирургического лечения у детей грудного возраста обусловлено в большинстве случаев наличием возрастных анатомических особенностей: у детей раннего возраста цистерна грудного протока выражена слабо, имеется рассыпной тип строения лимфатического дерева в брюшной полости. Таким образом, клипирование крупных лимфатических сосудов, как правило, неэффективно.

В силу отсутствия высокоэффективной консервативной терапии и хирургического лечения был необходим дальнейший поиск вариантов купирования хилезного выпота. За основу был принят успешный опыт применения иммуносупрессивной терапии сиролимусом в лечении различных сосудистых мальформаций, в том числе лимфатических. В настоящее время существуют единичные данные об успешном применении сиролимуса в случае хилезного выпота у новорожденных и детей грудного возраста.

**Заключение.** В результате проведенного исследования была разработана и внедрена в практическую деятельность схема для назначения фармакотерапии хилоперитонеума и хилоторакса у новорожденных и детей грудного возраста.

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

### Литература / References

1. Кучеров Ю.И., Холоднова Н.В., Адлейба С.Р., Белая А.Л., Макарова Л.М., Овсянникова М.А., Жиркова Ю.В. Хилоперитонеум у новорожденных: этиология, патогенез, диагностика и лечение // *Детская хирургия*. 2019;23(3): 139-142.
2. Соколовская М.А., Манеров Ф.К., Мальцева Е.В., Черпакова Е.Я. Хилоторакс у новорожденных детей // *Педиатрия*. 2015;94(1):83-85.
3. Roehr C.C., Jung A., Proquitté H., Blankenstein O., Hammer H., Lakhoo K. et al. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. *Intensive Care Med* 2006;32:650–657.
4. Steinemann D. C., Dindo D., Clavien P.A., Nocito A. Atraumatic chylous ascites: systematic review on symptoms and causes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;212(5):899-905e4.
5. Yinon Y., Grisar-Granovsky S., Chaddha V., Windrim R., Seaward P. G.R., Kelly E.N., Beresovska O., Ryan G. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;(36):58-64.
6. Boscolo E., Coma S., Luks V.L., Greene A.K., Klagsbrun M., Warman M.L., Bischoff J. AKT hyper-phosphorylation associated with PI3K mutations in lymphatic endothelial cells from a patient with lymphatic malformation. *Angiogenesis*. 2015;18(2):151-62.
7. Petkova M., Ferby I., Mäkinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *The Journal of Clinical Investigation*. 2024;134(6):e172844.
8. Ahlers C.G., Baron C.M., Sarma A. Contrasting cases of complex lymphatic anomalies: case reports and review of the literature. *Journal of Vascular Anomalies*. 2021;2(1):e007.
9. Albaghdady A., El-Asmar K.M., Moussa M., Abdelhay S. Surgical management of congenital chylous ascites. *Annals of Pediatric Surgery*. 2018;14(2):56-59.

- 
10. Иоскевич Н.Н., Ждонец С.В., Пакульневич Ю.Ф., Корело С.И. Случай синдрома Паркса Вебера-Рубашова. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018;16(1):88-91.
11. Toru H.S., Sanhal C.Y., Yilmaz G.T., Ozbudak I.H., Mendilcioglu I., Ozbilim G. Rare congenital pulmonary malformation with diagnostic challenging: congenital pulmonary lymphangiectasia, report of four autopsy cases and review of literature. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;28(12):1457-1460.
12. Shakoor A., Wu J.K., Muley A. Lymphatic endothelial cell defects in congenital cardiac patients with postoperative chylothorax. *Journal of Vascular Anomalies*. 2021;2(3):e016.
13. Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Шабловский О.Р., Кедрова А.Г., Соловьев Н.А., Нечунаев А.А., Злобин А.И., Лебедев Д.П. Необратимая электропорация при местнораспространенном раке поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(2):59-68. DOI: 10.16931/1995-5464.2018259-68.
14. Байтингер В.Ф., Дудников А.В., Курочкина Щ.С. История лимфатической системы // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2017;3(62):67-73.
15. Киреева Н.Б., Пивиков В.Е., Новопольцев Е.А., Тумакова Н.Б., Плехарский Н.А., Бирюков Ю.П., Привалова Л.П., Ясковец А.А., Новопольцева Е.Г. Хилоторакс и хилоперитонеум у новорожденных: сообщение о четырех случаях // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2016;6(4):88-90.
16. Brouillard P., Boon L., Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *Journal Clinical Investigation*. 2014;124(3):898-904.
17. Church J.T., Antunez A.G., Dean A., Matusko N., Deatrick K.B., Attar M.A. Evidence-based management of chylothorax in infants. *Journal of Pediatric Surgery*. 2017;52(6):907-912.
18. Vass G., Fry R.E., Roehr C.C. Should newborns with refractory chylotorax be tried on higher dose of octreotide? *Neonatology* 2021;118:122-126.
19. Ziedalski T.M., Raffin T.A., Sze D.Y., Mitchell J.D., Robbins R.C., Theodore J., John L. Faul J.L. Chylothorax After Heart/Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004;23(5):627-631.