
ЛЕЧЕНИЕ КИСТОЗНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ МАЛЬФОРМАЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

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

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

TREATMENT OF CYSTIC LYMPHATIC MALFORMATIONS IN NEWBORNS AND INFANTS

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

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

Введение. Кистозные лимфатические мальформации – это генетически обусловленные пороки развития лимфатических сосудов. Примерно в 50–75% случаев к моменту рождения уже имеются клинические проявления, при наличии крупных образований у новорожденных и детей грудного возраста возможны жизнеугрожающие состояния из-за сдавления внутренних органов.

Материалы и методы. За период с 2017 по 2024 г. в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России пролечено 10 пациентов с КЛМ брюшной полости. Возраст пациентов был от 25 до 158 дней (7 девочек и 3 мальчика). Всем пациентам было выполнено радикальное удаление образования лапаротомным доступом, у части пациентов также была выполнена резекция тонкой кишки. Интраоперационный материал был отправлен на гистологическое и молекулярно-генетическое исследование.

Результаты. Радикальное удаление кистозных лимфатических мальформаций было выполнено всем детям (n=10), при прорастании образования в стенку тонкой кишки (n=3) была выполнена резекция (10–12 см) с наложением межкишечного анастомоза. Восстановление пассажа по кишечнику происходило в срок от 2 до 5 дней. При наличии интактной стенки кишки резекция не проводилась, восстановление пассажа по кишечнику происходило на 2–4 послеоперационные сутки, в среднем на 3 послеоперационные сутки. Послеоперационные осложнения в виде лимфорреи (n=4) были купированы назначением консервативной терапии октреотидом. По результатам молекулярно-генетического исследования была выявлена мутация PIK3CA (n=9), CLOVES-синдром (n=2), назначена таргетная терапия ингибитором фосфотидилинозитол-3-киназы с выраженным положительным эффектом.

Заключение. В периоде новорожденности кистозные лимфатические мальформации могут вызывать осложнения, что обуславливает срочность хирургического лечения. Консервативная терапия может быть назначена только при отсутствии риска развития жизнеугрожающих осложнений.

Необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование всем пациентам с кистозными лимфатическими мальформациями, чтобы максимально рано выявить расстройства спектра синдромов избыточного роста и назначить таргетную терапию. Такие пациенты должны быть направлены к детскому онкологу для решения вопроса о необходимости назначения таргетной терапии. Необходимо проводить периодические осмотры таких пациентов, поскольку клинические проявления спектра синдромов избыточного роста могут быть неочевидными к моменту рождения, а наличие лимфатической мальформации может быть лишь первым проявлением синдромальной патологии.

Ключевые слова: кистозные лимфатические мальформации, новорожденные, октреотид.

Introduction. Cystic lymphatic malformations (CLM) are genetically determined malformations of the lymphatic vessels. In approximately 50-75% of cases, clinical manifestations are already present at birth; in case of large formations life-threatening conditions are possible due to compression of internal organs in newborns and infants.

Materials and methods. From 2017 to 2024, 10 patients with abdominal CLM were operated on at 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 patients' age ranged from 25 to 158 days (7 girls and 3 boys). All patients underwent laparotomy with radical resection of CLM; some patients also underwent small bowel resection. Intraoperative material was sent for histological and molecular genetic examination.

Results. Radical CLM resection was performed in all children (n=10); in case of small intestine wall invasion (n=3), partial small bowel resection of 10-12 cm was performed followed by enteroenteroanastomosis. Gastrointestinal tract function was restored within 2 to 5 days. Postoperative complications of lymphorrhea (n=4) were treated

conservatively by octreotide. According to the results of molecular genetic tests, PIK3CA mutation (n=9). Two children with CLOVES syndrome received targeted therapy of a phosphatidyl-inositol-3-kinase inhibitor with good outcomes.

Conclusion. Cystic lymphatic malformations in neonates may cause severe complications, which demanded urgent surgery. Conservative therapy may be prescribed only if there is no risk of life-threatening complications. Molecular genetic tests should be performed in all patients with CLM to identify overgrowth spectrum disorders as early as possible and to prescribe targeted therapy. Such patients should be referred to a pediatric oncologist to decide on the need for targeted therapy. Periodic examinations of such patients are necessary, since clinical manifestations of overgrowth spectrum syndromes may not be obvious at birth, and the presence of a lymphatic malformation may be only the first manifestation of syndromic pathology.

Введение. Кистозные лимфатические мальформации – это генетически обусловленные пороки развития лимфатических сосудов. В соответствии с классификацией Международного общества по изучению лимфатических мальформаций (ISSVA) кистозные лимфатические мальформации относятся к мальформациям с медленным потоком.

Образования диаметром более 2 см трактуются как макрокистозные, менее 2 см – микрокистозные [1; 2]. Одной из причин формирования того или иного вида кистозной мальформации возможно является структура окружающей соединительной ткани, наличие более компактной стромы приводит к формированию микрокистозных поражений, напротив, рыхлая соединительная ткань позволяет сформироваться крупнокистозным образованиям.

В целом, лимфатические мальформации составляют около 10% от общего числа сосудистых аномалий. Пороки развития лимфатической системы формируются со второго месяца внутриутробного развития, когда возникает первичная лимфатическая система [3]. Примерно в 50–75% случаев к моменту рождения уже имеются клинические проявления лимфатической аномалии. Крупные образования могут приводить к развитию тяжелых инфекционных осложнений, вызывать дисфагию, нарушения дыхания при сдавлении соседних органов, а поверхностное расположение может приводить к выраженным косметическим дефектам, значительно снижающим качество жизни [2; 4; 5; 6]. Даже в рамках одной нозологической формы клинические проявления лимфатических мальформаций крайне разнообразны: от бессимптомного течения до тяжелейших жизнеугрожающих состояний.

Кистозные лимфатические мальформации располагаются наиболее часто в местах формирования эмбриональных лимфатических мешков, которые дают начало первичному лимфатическому сплетению [2; 7].

Подавляющее большинство лимфатических мальформаций локализируются в области шеи (около 75%) и подмышечной области (20%), значительно реже распространяются в средостение, наиболее редко встречаются мальформации, исходящие из подвздошно-пахового первичного лимфатического мешка [6; 8; 9; 10; 11].

По структуре кистозные лимфатические мальформации представлены тонкостенными кистозно расширенными лимфатическими сосудами (рис. 1 А), имеющими неправильный широкий просвет, выстланными плоскими эндотелиальными клетками со скудной по сравнению с эндотелиальными клетками кровеносных сосудов цитоплазмой [12; 13]. В стенках об-

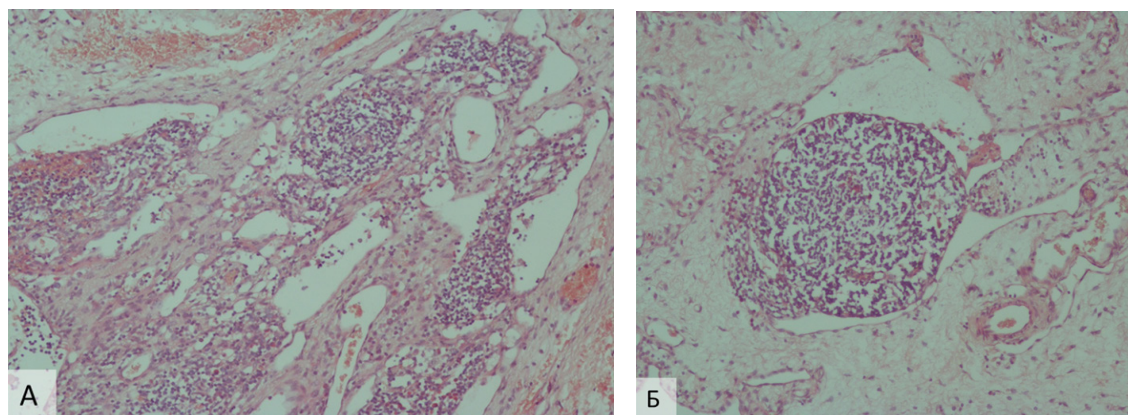


Рис. 1. Лимфоцитарные скопления фолликулярного типа (гематоксилин-эозин, ×)

разования встречаются пучки аномально ориентированных гладкомышечных клеток, скопления лимфоцитов и плазмациитоидные дендритные клетки (популяция иммунных клеток, играющих важную роль во взаимодействии врожденного и приобретенного иммунных ответов).

Такие скопления лимфоцитов и плазмациитоидных дендритных клеток наблюдаются при различных воспалительных, аутоиммунных, инфекционных и неопластических процессах в организме и называются третичными лимфоидными органами (рис. 1 Б). Их формирование, возможно, связано с низким лимфооттоком внутри лимфатической мальформации, что способствует задержке иммунных клеток, которые, в свою очередь, могут способствовать росту образования, продуцируя лимфотоксин и другие лимфангиогенные факторы. Плазмациитоидные дендритные клетки – популяция иммунных клеток, специализирующихся на выработке интерферона [14]. В строме часто выявляется фиброз и признаки воспалительной инфильтрации. Макрокистозные и микрокистозные поражения любой локализации неотличимы при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании, однако характер образования может зависеть от анатомического микроокружения [15]. Маркером лимфатического фенотипа эндотелия являются CD31+, подоплинин. Подоплинин принято считать наиболее достоверным маркером для лимфатических сосудов [12; 13; 16; 17].

Неясным остается механизм формирования того или иного типа кистозных лимфатических мальформаций. Однако в последнее время наметился прогресс в изучении данного вопроса: были выявлены различия в экспрессии генов при идентичной гистологической и иммуногистохимической картине при макро- и микрокистозных мальформациях. В микрокистозных мальформациях наблюдается гиперактивация антиапоптотических и пролиферативных механизмов, сверхэкспрессия матриксной металлопротеазы-9, что приводит к растворению внеклеточного матрикса, высвобождению проангиогенных факторов, стимулирует миграцию и инвазию эндотелиальных клеток. Это может объяснить сложность радикального удаления и высокую частоту рецидивирования микрокистозного компонента после хирургических вмешательств. В макрокистозных мальформациях выявлены нарушения регуляции процессов клеточного дыхания и адаптации к гипоксии. Ремоделирование матрикса, миграция и развитие эндотелия в условиях гипоксии приводит к формированию широких просветов, наблюдаемых при данной форме мальформации [18].

Лимфэндотелиальные клетки развиваются из венозных предшественников по «центробежному» пути и из клеток параксиальной мезодермы по «центростремительному» под действием ряда факторов роста, оказывающих влияние на миграцию, поляризацию клеток эндотелия [3; 7; 19; 20; 21]. При этом в качестве основного пути передачи сигнала используется внутриклеточный путь PI3K-AKT-mTOR. При 80% кистозных лимфатических мальформаций причинная мутация была идентифицирована в гене, кодирующем фосфотидил-инозитол-3-киназу. Данная мутация приводит к избыточному росту за счет активации пути PI3K-AKT-mTOR [22]. Таким образом, это является теоретической основой возможности получения положительного эффекта от применения ингибиторов PI3K и mTOR. В 2014 году была выделена группа редких заболеваний, причиной которых является соматическая мутация PIK3CA – спектр синдромов избыточного роста (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS)). Одним из клинических проявлений данной патологии является наличие сосудистых аномалий с замедленным кровотоком, в том числе лимфатических. В настоящее время дискуссионным остается вопрос, считать ли изолированные лимфатические мальформации частью спектра синдромов избыточного роста с минимальными его проявлениями или классифицировать их как связанные расстройства, не входящие в спектр синдромов избыточного роста. [2; 23; 24]

Цель исследования. Улучшение результатов лечения новорожденных и детей грудного возраста с кистозными лимфатическими мальформациями брюшной полости.

Материалы и методы. За период с 2017 по 2024 г. в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России были пролечены 9 пациентов с кистозными (макрокистозными и микрокистозными) лимфатическими мальформациями брюшной полости. Возраст пациентов был от 25 до 158 дней (6 девочек и 3 мальчика). Всем пациентам при поступлении выполнен стандартный набор лабораторных исследований перед проведением оперативного вмешательства: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови и резус-фактор. Также, учитывая наличие объемного образования, пациентам проведено исследование онкомаркеров (альфафетопротеина, ферритина, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, нейроспецифической енолазы).

Таблица 1. Уровень альбумина у пациентов с кистозными лимфатическими мальформациями

| Характер мальформации | Масса тела (г) | Размеры образования (см) | Объем образования (см ³) | Уровень альбумина (г/л) |
|-----------------------|----------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| крупнокистозная | 3050 | 9,6×7,6×7,3 | 282,3 | 29 |
| | 3560 | 10,0×6,0×7,0 | 420,0 | 30 |
| | 2990 | 10,9×4,6×8,3 | 220,6 | 31 |
| | 4110 | 6,9×7,2×11,6 | 305,4 | 23 |
| мелкокистозная | 3300 | 2,5×2,7×8,3 | 56,0 | 33,4 |
| | 4980 | 3,5×3,0×4,7 | 49,4 | 37 |
| смешанная | 3890 | 2,3×4,5×5,6 | 57,9 | 41,1 |
| | 4670 | 4,5×3,0×2,5 | 33,7 | 43,2 |
| | 6180 | 4,5×3,5×3,0 | 47,5 | 43,4 |

Всем пациентам было выполнено радикальное удаление образования лапаротомным доступом, у части пациентов также была выполнена резекция тонкой кишки (при прорастании образования). Интраоперационный материал был отправлен на гистологическое и молекулярно-генетическое исследование.

Результаты. Большинство пациентов были доношенными и имели хорошие росто-весовые показатели к моменту рождения. Внутривентриально осложнений, связанных с наличием ЛМ, выявлено не было. Лишь в одном случае было выполнено кесарево сечение в экстренном порядке на сроке 30 недель гестации по причине развития жизнеугрожающей пароксизмальной тахикардии у плода, которая манифестировала из-за сдавления объемным образованием. После рождения у 7 пациентов в предоперационном периоде отмечалось развитие осложнений в результате сдавления жизненно важных органов лимфатической мальформацией в виде дыхательной недостаточности, частичной кишечной непроходимости, пароксизмальной тахикардии.

Для пациентов с крупными кистозными лимфатическими мальформациями была характерна гипоальбуминемия, связанная с патологическими потерями в полости образования (табл. 1).

Для радикального удаления кистозной лимфатической мальформации всем пациентам была выполнена лапаротомия, ревизия органов брюшной полости с выделением образования в пределах здоровых тканей. На рисунке 2 представлена интраоперационная картина образования.

При прорастании образования в стенку кишки выполняли резекцию пораженного участка с наложением межкишечного анастомоза (n=3). Протяженность удаленного участка не превышала 10–12 см, что, учитывая нормальную общую длину кишки, не повлияло на пищеварительную функцию. Восстановление пассажа по кишечнику происходило в срок от 2 до 5 дней. При наличии интактной стенки кишки резекция не проводилась, восстановление пассажа по кишечнику происходило на 2–4 послеоперационные сутки, в среднем на 3 послеоперационные сутки.

Осложнения в послеоперационном периоде в виде лимфорейи отмечались в 4 случаях, были купированы назначением консервативной терапии октреотидом. Назначение препарата проводилось «off label» в соответствии с критериями наличия жизнеугрожающего состояния, отсутствия зарегистрированной патогенетической терапии, описанной эффективности от применения. Препарат вводили внутривенно в отдельный венозный доступ в непрерывном режиме в дозировке 10–12 мкг/кг/час на

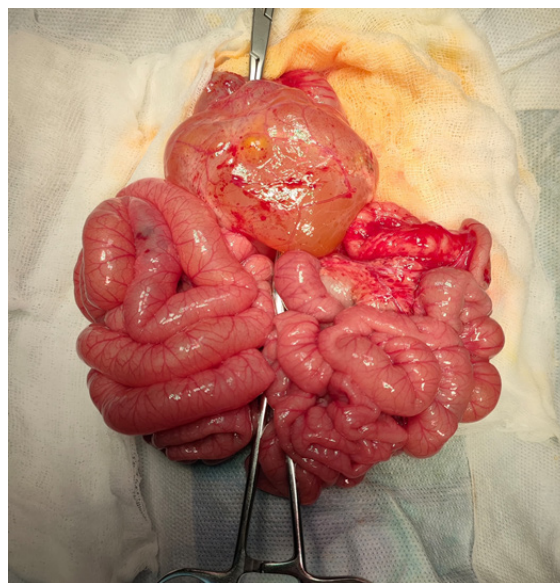


Рис. 2. Лимфатическая мальформация брюшной полости

фоне полного парентерального питания. При купировании лимфореи проводили постепенную отмену препарата и восстановление энтеральной нагрузки лечебной смесью с пониженным содержанием длинноцепочечных жирных кислот и повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов.

Нами был проведен анализ влияния объема образования на факт развития послеоперационной лимфореи (табл. 2).

Статистически значимых различий ($p=0,439$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни) получено не было, что позволило сделать вывод о том, что размер образования не влияет на риск развития лимфореи в послеоперационном периоде.

Также всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование: в 8 из 9 случаев получено наличие мутации PIK3CA. Анализ точек мутации показал, что для кистозных лимфатических мальформаций характерна наиболее часто встречающаяся мутация E545K, ее наличие выявлено в 6 случаях (75%), в 2 случаях отмечена мутация в точке E542K (25%). В двух случаях был подтвержден диагноз синдрома CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal naevi, Scoliosis/skeletal and spinal syndrome). У этих пациентов было выявлено сочетание врожденного липоматоза, лимфатической мальформации, эпидермального невуса и аномалий развития скелета. В обоих случаях были определены мутации в «горячих точках»: E545R ($n=1$) и E542K ($n=1$). Синдром CLOVES представляет собой крайне редкую патологию с распространенностью менее 1 случая на 1000 000 населения. Детям была назначена таргетная терапия ингибитором фосфотидил-инозитол-3-киназы с выраженным положительным эффектом.

Обсуждение. Антенатальная ультразвуковая диагностика лимфатических мальформаций возможна чаще со второго триместра беременности [25]. Учитывая большое количество сообщений о сочетании лимфатических мальформаций с различными синдромами (Шершевского–Тернера (Shershevsky–Turner), Дауна (Down), Клиппеля–Треноне–Вебера (Klippel–Trenaunay–Weber), Горэма (Gorham), Нуна (Noonan), Реклингхаузена (Recklinghausen), Эдвардса (Edwards), Патау (Patau), CLOVES) [26], при их выявлении рекомендовано исследование кариотипа плода, пренатальное консультирование будущих родителей с целью принятия решения о пролонгировании беременности, определения способа родоразрешения и дальнейшей тактики.

В диагностике лимфатических различных локализаций применяют ультразвуковое исследование, при котором в случае кист визуализируют анэхогенное образование с выраженным наружным контуром и перегородками без кровотока, только в перегородках может регистрироваться незначительный кровоток. В случае наличия кровоизлияния или при присоединении инфекции характер эхо-сигнала от содержимого может измениться [10; 11]. При сложной анатомической локализации применяется магнитно-резонансная или компьютерная томография для уточнения характера процесса. При исследовании возможно использование противофазных последовательностей in-phase/out-of-phase (IP/OOP), однородное снижение интенсивности МР-сигнала на OOP последовательности жидкого содержимого свидетельствует о хилезном его характере [8; 11].

Лечение лимфатических мальформаций и послеоперационной лимфореи в зависимости от типа, локализации и распространенности поражения может быть хирургическим, консервативным или комбинированным [1]. Ожидание спонтанной регрессии в настоящее время не считается оправданным, поскольку исследования доказали, что даже в случае сокращения объемов образования полная спонтанная регрессия невозможна. Учитывая современные взгляды на происхождение и существующую классификацию лимфатических мальформаций, хирургическое вмешательство больше не является абсолютно приоритетным и единственно возможным способом лечения.

Таблица 2. Анализ влияния объема образования на развитие послеоперационной лимфореи

| Категории | Объем образования V | | | p |
|-----------------------|---------------------|---------------|---|-------|
| | Me | Q1 – Q3 | n | |
| Отсутствие осложнений | 56,20 | 30,10–249,40 | 5 | 0,439 |
| Лимфорея | 220,60 | 170,15–251,45 | 4 | |

В структуре хирургических методов лечения ведущую роль, безусловно, играет удаление объемного образования в пределах здоровых тканей [1]. Радикальное удаление возможно примерно в 60% случаев кистозных лимфатических мальформаций, чаще это касается крупнокистозных образований [21]. Однако и это сопряжено с рядом трудностей. Образования часто имеют сложную анатомическую локализацию, интимно прилежат к крупным сосудисто-нервным пучкам, что обусловлено механизмом развития лимфатических сосудов из эмбриональных вен и расположением первичных лимфатических мешков. А инфильтративный характер роста мелкокистозных лимфатических мальформаций крайне редко позволяет провести радикальное удаление [9]. Это в значительной степени ухудшает результаты оперативного вмешательства, увеличивает риск развития тяжелых осложнений и рецидивирования [9]. Частота осложнений хирургических вмешательств составляет 19–33%, частота послеоперационных рецидивов составляет около 12% при визуальном радикальном удалении и достигает 53% при частичной резекции.

Медикаментозная терапия лимфатических мальформаций изначально рассматривалась как вспомогательный компонент при различных видах хирургического лечения. Однако в последнее десятилетие ввиду значительных успехов в изучении патогенеза формирования лимфатических мальформаций таргетная фармакотерапия выходит на первый план. С 2008 года начали появляться первые сообщения о возможности применения сиролимуса для консервативной терапии лимфатических мальформаций. Сиролимус является иммуносупрессивным и противоопухолевым средством, изначально использовавшимся как антибактериальный препарат. Действие сиролимуса связано с ингибированием mTOR-киназы, являющейся важнейшим ферментом регуляции клеточного цикла. При ингибировании мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin (mTOR)) клеточный цикл останавливается на границе периода покоя и фазы репликации ДНК. Кроме того, рапамицин выключает ответ эндотелиальных клеток на проангиогенные факторы, что значительно замедляет ангиогенез. Сиролимус ингибирует VEGF-индуцированную гиперпроницаемость микрососудов. Терапевтической концентрацией препарата в плазме крови считается 10–15 нг/мл. В связи с отсутствием клинических рекомендаций и соответствующих показаний в инструкции к препарату назначение проводится «off-label». Проведенные исследования подтверждают эффективность сиролимуса в отношении купирования лимфореи, в том числе при генерализованных мальформациях, уменьшение боли и повышение качества жизни у пациентов с лимфатическими мальформациями. Однако влияние на избыточный рост в случае наличия мутации PIK3CA оказалось не столь незначительным [23]. Достижения в обнаружении генетических мутаций и многообещающие результаты использования сиролимуса привели к исследованиям по использованию специфического ингибитора фосфатидил-инозитол-3-киназы (алпелисиб) в качестве таргетной терапии у пациентов, имеющих мутации в гене PIK3CA.

Заключение. В периоде новорожденности кистозные лимфатические мальформации могут вызывать осложнения, что обуславливает срочность хирургического лечения. В этой связи, несмотря на общую тенденцию смещения выбора метода в сторону консервативной терапии, для детей грудного возраста радикальное удаление образования остается «золотым стандартом» лечения. Консервативная терапия может быть назначена только при отсутствии риска развития жизнеугрожающих осложнений и в случае невозможности проведения операции.

Необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование всем пациентам с кистозными лимфатическими мальформациями, поскольку это позволяет максимально рано установить наличие расстройств спектра синдромов избыточного роста и назначить таргетную терапию, что значительно улучшает прогноз. Все дети с выявленной мутацией должны быть направлены на консультацию к детскому онкологу для решения вопроса о необходимости назначения таргетной терапии ингибитором фосфотидил-инозитол-3-киназы. Крайне важно проводить периодические осмотры данной группы пациентов, поскольку клинические проявления спектра синдромов избыточного роста могут быть неочевидными к моменту рождения, а наличие лимфатической мальформации может быть лишь первым проявлением синдромальной патологии.

Литература/References

1. Комелягин Д.Ю., Петухов А.В., Иванов А.В., Фокин Е.И., Фокина Т.В., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Яматина С.В., Хаспеков Д.В., Пасечников А.В., Вафина Х.Я. Лечение ребенка с обширной лимфовенозной мальформацией в области головы и шеи. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2019;7(1):29-41.
2. Petkova M., Ferby I., Mäkinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. The Journal of Clinical Investigation. 2024;134(6):e172844.

3. Петренко Е.В. Начальные этапы развития лимфатической системы в онтогенезе. История исследований в России // Бюллетень науки и практики – научный журнал. 2018;4(2):73-109.
4. Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;3(7):22-31.
5. Карасева О.В., Капустин В.А., Агаянц А.О., Горелик А.Л., Кисляков А.Н. Лимфангиома как причина заворота подвздошной кишки. Детская хирургия. 2019;23(2): 91-94. DOI: <http://dx.doi.org// 10.18821/1560-9510-2019-23-2-91-94>.
6. Комелягин Д.Ю., Петухов А.В., Иванов А.В., Фокин Е.И., Фокина Т.В., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Яматина С.В., Хаспеков Д.В., Пасечников А.В., Вафина Х.Я. Лечение ребенка с обширной лимфовенозной мальформацией в области головы и шеи. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2019;7(1):29-41.
7. Дудников А.В., Байтингер В.Ф., Курочкина О.С. Развитие лимфатической системы в естественно-историческом аспекте. Часть 2. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2019;22(2):79–88. DOI:10.17223/1814147/69/10.
8. Леншин А.В., Ильин А.В., Игнатъева Е.А., Крайнов С.А., Перельман Ю.М. Кистозная мальформация (лимфангиома) грудного лимфатического протока (особенности клинико-рентгенологической диагностики, краткий обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022;83:100-106. DOI:10.36604/1998- 5029-2022-83-100-106.
9. Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Давранов Б.Л., Исаков А.М., Давлатов С.С., Махмудов Б.Б., Рахимов А.К. Лечение лимфангиом у детей. Вопросы науки и образования. 2020;7(91):90-100.
10. Шароев Т.А., Бурков И.В., Ковалев Д.В., Климчук О.В., Бондаренко С.Б., Илларионов Ю.В. Лимфангиомы брыжейки тонкой кишки у детей (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2012;2(2):58-63.
11. Shayesteh S., Salimian K.J., Fouladi D.F., Blanco A., Fishman E.K., Kawamoto S. Intra-abdominal lymphangioma: A case report . Radiology case reports. 2020;16(1):123–127.
12. Al-Adnani M., Williams S., Rampling D.M., Malone M., Sebire N.J. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification. Journal of Clinical Pathology. 2006;59:1278-1282.
13. Brown M., Pysker T., Coffin C.M. Lymphangioma and congenital pulmonary lymphangiectasis: a histologic, immunohistochemical, and clinicopathologic comparison. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology. 1999;12(6):569-575.
14. Ходжибеков Р.Р., Хохлова О.Н., Рейзис А.Р., Кожевникова Г.М. Плазмоцитоподобные дендритные клетки и их роль в иммунопатогенезе вирусных инфекций на примере гепатита В. Журнал инфектологии. 2019;11(2):14-19
15. Chen E.Y., Hostikka S.L., Ollaei S., Duke W., Schwartz S.M., Perkins J.A. Similar histologic features and immunohistochemical staining in microcystic and macrocystic lymphatic malformations. Lymphatic Research and Biology. 2009;7(2):75-80.
16. Cursiefen C., Schlötzer-Schrehardt U., Breiteneder-Geleff S., Holbach L.M. Orbital lymphangioma with positive immunohistochemistry of lymphatic endothelial markers (vascular endothelial growth factor receptor 3 and podoplanin). Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2001;239(8):628-32.
17. Rodriguez-Laguna L., Agra N., Ibañez K., Oliva-Molina G., Gordo G., Khurana N., Hominick D., Beato M., Colmenero I., Herranz G., Torres Canizalez J.M., Rodríguez P.R., Vallespín E., Martín-Arenas R., Del Pozo Á., Villaverde C., Bustamante A., Ayuso C., Lapunzina P., Lopez-Gutierrez J.C., Dellinger M.T., Martinez-Glez V. Somatic activating mutations in PI3CA cause generalized lymphatic anomaly. Journal of Experimental Medicine. 2019;216(2):407-418.
18. Gomez-Acevedo H., Dornhoffer J.R., Stone A., Dai Y., Richter G.T. Gene expression differences in pediatric lymphatic malformations: size really matters. Lymphatic research and biology. 2018;16(4):347-352.
19. Кашин А.Д., Здорикова М.А., Димов И.Д., Карелина Н.Р., Сесорова И.С. Механизмы лимфангиогенеза в эмбриогенезе и наследственная патология лимфатических сосудов. Обзор литературы. Российские биомедицинские исследования. 2020;5(3):37-43.
20. Шишло В.К., Сесорова И.С., Миронов А.А. Филогенез и онтогенез лимфатической системы // Вестник лимфологии. 2013;4:10-17.
21. Boscolo E., Coma S., Luks V.L., Greene A.K., Klagsbrun M., Warman M.L., Bischoff J. AKT hyperphosphorylation associated with PI3K mutations in lymphatic endothelial cells from a patient with lymphatic malformation. Angiogenesis. 2015;18(2):151-62.
22. Clapp A., Shawber C.J., Wu J.K. Pathophysiology of slow-flow vascular malformations: current understanding and unanswered questions. Journal of Vascular Anomalies. 2023;4(3):e069.
23. Raghavendran P., Albers S.E., Phillips J.D. Clinical response to PI3K-a inhibition in a cohort of children and adults with PI3CA-related overgrowth spectrum disorders. Journal of Vascular Anomalies. 2022;3(1):e038.
24. Sagoyan G.B., Zhukov N.V., Strelnikov V.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M., Mareeva Yu.M., Garbuzov R.V., Imyanitov E.N., Dinikina Yu.V., Kutsev S.I., Donyush E.K., Kirgizov K.I., Semenova N.A., Polyayev Yu.A., Kletskaya I.S., Maschan A.A., Varfolomeeva S.R. Consensus on the diagnosis and treatment of PROS (PI3CA-related overgrowth spectrum). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):124–30.
25. 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.
26. Saccone G., Di Meglio A., Di Meglio L., Zullo F., Loccia M., Zullo F., Berghellac V., Di Meglio A. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal chest wall cystic lymphangioma: An Italian case series. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2019;236:139–142.