

А.Ф. Левицький, І.М. Бензар

## Комбіновані лімфатичні мальформації у дітей: сучасний погляд на проблему

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PAEDIATRIC SURGERY.2017.4(57):14-19; doi 10.15574/PS.2017.57.14

**Мета** – покращення інформативності діагностики та результатів лікування комбінованих лімфатичних мальформацій (ЛМ) у дітей.

**Матеріали і методи.** У дослідження включено 14 стаціонарних пацієнтів з комбінованими судинними аномаліями віком від 3 місяців до 15 років за період від грудня 2010 р. до березня 2017 року. Тривалість спостереження становить від 6 до 76 місяців. Для діагностики захворювань використовували УЗД, МРТ, КТ-ангіографію.

**Результати.** Із 126 пацієнтів з ЛМ комбіновані форми діагностовано у 14 (11,11%) випадках, зокрема синдром Горам–Стаут (n=1), генералізовані лімфатичні аномалії (n=3), аномалію центральних сполучних лімфатичних каналів (n=3), CLOVES-синдром (n=7). У 14 пацієнтів діагностовано 27 ускладнень, які пов'язані з втратою лімфи, порушеннями коагуляції та сепсисом. Виконано від одного до шести операційних втручань, у середньому  $2,78 \pm 1,47$  на одного пацієнта. Об'єм виконаних операцій: торакоцентез (n=4), пункція і дренирування перикарда (n=4), медіастинотомія, дренирування середостіння (n=1), торакотомія, видалення ЛМ (n=3), лапароскопічне видалення ЛМ (n=1), лапароскопічна спленектомія (n=1), лапароцентез (n=3), плевродез (n=2), резекційні операції (n=20). Померло два пацієнти, летальність становить 14,29%.

**Висновки.** Комбінованим ЛМ притаманні прогресуючий перебіг та високий ризик ускладнень. Спосіб радикального лікування комбінованих ЛМ невідомий.

**Ключові слова:** синдром Горам–Стаут, генералізовані лімфатичні аномалії, аномалія центральних сполучних лімфатичних каналів, CLOVES-синдром.

### Combined lymphatic malformations in children: a modern look at the problem

A.F. Levytskyi, I.M. Benzar

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Objective.** To improve the informativeness of the diagnosis and the treatment outcomes of combined LMs in children.

**Methods.** The study included 14 inpatient children with combined LMs aged from 3 month to 15 years within the time period from December 2010 to March 2017. The follow-up period was from 6 to 76 month. The diagnostic methods were US, MRI, CT angiography.

**Results.** Among 126 patients with LM, combined forms were diagnosed in 14 (11.11%) children, in particular, Gorham-Stout disease (n=1), generalized lymphatic anomaly (n=3), central conducting lymphatic anomaly (n=3), CLOVES syndrome (n=7). In 14 patients diagnosed 27 complications related to lymphatic loss, coagulopathy and sepsis. It was performed from 1 to 6 surgical interventions, on average  $2.78 \pm 1.47$  per patient. The type of performed operations: thoracocentesis (n=4), puncture and drainage of the pericardium (n=4), mediastinotomy, drainage of mediastinum (n=1), thoracotomy, removal of LM (n=3), laparoscopic removal of LM (n=1), laparoscopic splenectomy (n=1), laparocentesis (n=3), pleurodesis (n=2), debulking procedures (n=20). Two patients died, mortality is 14.29%.

**Conclusions.** Combined LMs are characterized by progressive course and high risk of complications. The method of radical treatment of combined LMs is unknown.

**Key words:** Gorham-Stout disease, generalized lymphatic anomaly, central conducting lymphatic anomaly, CLOVES syndrome.

### Комбинированные лимфатические мальформации у детей: современный взгляд на проблему

А.Ф. Левицкий, И.М. Бензар

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Цель** – улучшение информативности диагностики и результатов лечения комбинированных лимфатических мальформаций (ЛМ) у детей.

**Материалы и методы.** В исследование включено 14 стационарных пациентов с комбинированными сосудистыми аномалиями в возрасте от 3 месяцев до 15 лет за период с декабря 2010 г. по март 2017 года. Длительность наблюдения составляет от 6 до 76 месяцев. Для диагностики заболеваний использовали УЗД, МРТ, КТ-ангиографию.

**Результаты.** Из 126 пациентов с ЛМ комбинированные формы диагностированы в 14 (11,11%) случаях, в частности синдром Горам–Стаут (n=1), генерализованные лимфатические аномалии (n=3), аномалию центральных соединительных лимфатических каналов (n=3), CLOVES-синдром (n=7). У 14 пациентов диагностировано 27 осложнений, связанных с потерей лимфы, нарушениями коагуляции и сепсисом. Выполнено от одного до шести операционных вмешательств, в среднем  $2,78 \pm 1,47$  на одного пациента. Объем выполненных операций: торакоцентез (n=4), пункция и дренирование перикарда (n=4),

медиастинотомія, дренирование средостения (n=1), торакотомія, удаление ЛМ (n=3), лапароскопическое удаление ЛМ (n=1), лапароскопическая спленектомія (n=1), лапароцентез (n=3), плевродез (n=2), резекционные операции (n=20). Умерли два пациента, летальность составила 14,29%.

**Выводы.** Комбинированным ЛМ свойственны прогрессирующее течение и высокий риск осложнений. Способ радикального лечения комбинированных ЛМ неизвестен.

**Ключевые слова:** синдром Горам–Стаут, генерализованные лимфатические аномалии, аномалия центральных соединительных лимфатических каналов, CLOVES-синдром.

## Вступ

Комбіновані лімфатичні мальформації (ЛМ), які на уковці найчастіше об'єднують у синдроми, є найбільш складними як для діагностики, оскільки мають різноманітні клінічні прояви і рідко зустрічаються, так і для лікування, оскільки можуть уражати великі ділянки тіла, різноманітні тканини і мають прогресуючий перебіг [14]. Синдроми можуть бути генетичними за походженням та не обов'язково спадковими. Harple стверджує, що такі порушення є результатом мутації соматичних клітин, а не клітин зародкової лінії. Повна гетерозиготність для такої мутації буде або несумісною з життям, або не зможе передатися через статеві клітини [9].

До комбінованих ЛМ належать синдром Горам–Стаут, генералізовані лімфатичні аномалії, аномалія центральных сполучних лімфатичних каналів, CLOVES-синдром. Синдром Горам–Стаут є рідкісною судинною мальформацією, що характеризується проліферацією тонкостінних синусоїдальних каналів лімфатичного походження та прогресуючим остеолізісом з утратою кортикальної частини кістки [8]. Генералізовані лімфатичні аномалії визначають як багатовогнищеві ЛМ, що можуть уражати шкіру, поверхневі м'які тканини, черевну та грудну порожнини, нерідко захоплюють і кістки [15]. CLOVE-синдром є однією з останніх описаних комбінованих форм судинних аномалій, перше повідомлення з'являється у 2007 р. [12], автори пропонують абревіатуру CLOVE – Congenital Lipomatous Overgrowth (вроджений надмірний ріст жирової тканини), Vascular Malformations (судинні мальформації), Epidermal Nevi (епідермальні невуси) та описують клінічні прояви синдрому у сімох пацієнтів. У таких дітей виявляють різноманітні вади опорно-рухового апарату, тому не випадково, що в назві незабаром з'являється літера S (CLOVES), яку трактують як skeletal deformities/scoliosis – деформації скелета/сколіоз [2]. Варіантом генералізованих ЛМ є аномалія центральных сполучних лімфатичних каналів, яка нещодавно описана, рідко зустрічається та повідомлення містять лише поодинокі випадки [1]. Основою захворювання є дисплазія більшості лімфатичних судин, у тому числі грудної протоки [13].

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження включено 14 пацієнтів з комбінованими ЛМ віком від 3 місяців до 15 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в НДСЛ

«ОХМАТДИТ» від грудня 2010 р. до березня 2017 року. Тривалість спостереження становить від 6 до 76 місяців.

За основу взято оновлену класифікацію судинних аномалій, яка була прийнята в квітні 2014 року на генеральній асамблеї Всесвітньої організації з вивчення судинних аномалій (ISSVA) [15].

Проводили аналіз наступних показників для усіх пацієнтів: вік появи перших клінічних симптомів, анатомічна локалізація ураження, основні клінічні прояви, ускладнення захворювання, наявність множинних вогнищ, ураження внутрішніх органів, попереднє лікування, вік початку лікування, спосіб лікування, результат лікування, ускладнення лікувальних маніпуляцій.

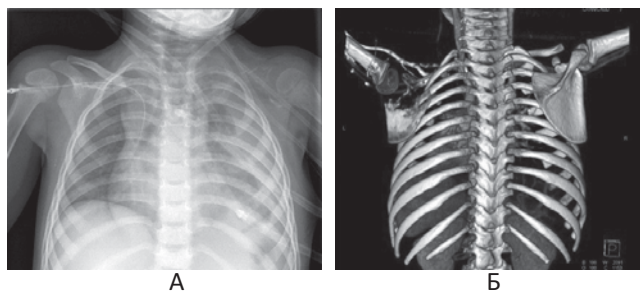
При госпіталізації в клініку усім пацієнтам виконували УЗД апаратом Philips з лінійним датчиком 12-3 МГц у режимах сірої шкали, кольорового доплерівського сканування (КДС) та частково у режимі Допплера. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) виконували на апараті Siemens Avanto 1,5T в режимі T1, T2, FetSet, STIR для уточнення ступеня ураження (кістозна, солідна, тубулярна тощо), топічної діагностики судинних аномалій та відношення до навколишніх структур.

Комп'ютерну томографію (КТ) призначали за наявності високошвидкісного гемодинамічного компоненту та ураження кісток скелету. Дослідження виконували на апараті Siemens Somatom Definition AS. Для контрастування використовували йодовмісний водорозчинний контрастний середник у дозі від 0,5 до 2,0 мл/кг маси тіла залежно від віку.

Для визначення коагуляційних розладів проводили лабораторне дослідження периферичної крові, яку отримували із вени, що знаходиться поза ділянкою ураження. Визначали кількість тромбоцитів (референтне значення  $150\text{--}400 \times 10^3/\mu\text{L}$ , конвертоване – до  $10^9$ ), рівень фібриногену (референтні значення 2–4 г/л), D-димерів у плазмі крові (референтне значення  $<0,5 \mu\text{L}/\text{мл}$ ).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

## Загальна хірургія



**Рис. 1.** Дівчинка Б., 2 роки. Синдром Горам–Стаут: А – оглядова рентгенограма органів грудної клітки, ліва ключиця не візуалізується, Б – КТ, 3D-реконструкція: остеолізис, що охоплює лопатку, грудику, верхні ребра

### Результати дослідження

Серед 126 пацієнтів з ЛМ комбіновані форми діагностовано у 14 (11,11%) випадках, зокрема синдром Горам–Стаут (n=1), генералізовані лімфатичні аномалії (n=3), аномалія центральних сполучних лімфатичних каналів (n=3), CLOVES-синдром (n=7).

Синдром Горам–Стаут діагностовано в однієї дівчинки віком два роки на основі наступних критеріїв: прогресуючий остеолізис з утратою кортикального шару усіх шийних хребців, ключиці (рис. 1), лопатки, грудику, 1–2 ребер.

Уражені кістки оточені мікрокістозними ЛМ, які інфільтрують м'які тканини плечового поясу, поширюються в середостіння, що добре видно на МРТ у режимі T2 (рис. 2).

Перебіг захворювання ускладнився хілотораксом, хіломедіастинумом, хілоперикардом. Проводився торакоцентез, дренажування плевральної порожнини, дренажування середостіння і перикарда. Щодення втрата лімфи досягала 2000 мл. Розпочата терапія інгібітором mTog-рецепторів Рапамуном, яка тривала протягом 12 днів, однак була неефективною, на тлі тривалої і значної втрати лімфи у дитини розвинулась поліорганна недостатність, що мала летальний наслідок.

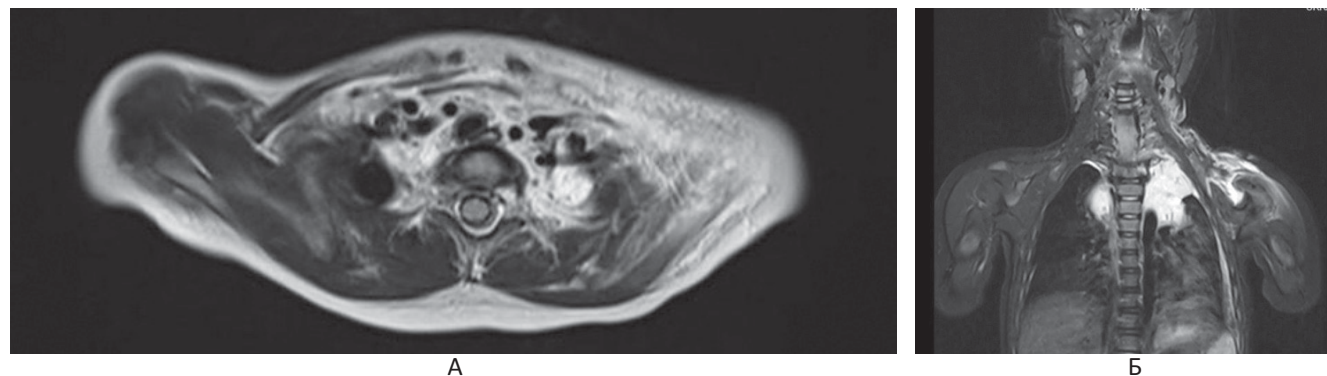
Генералізовані лімфатичні аномалії діагностовано у трьох пацієнтів жіночої статі віком 4, 12 і 14 років на основі наступних критеріїв: багатовогнищеві ЛМ з

ураженням м'яких тканин шиї, середостіння, селезінки, черевної порожнини (рис. 3), кістозних вогнищ медулярного шару кісток без ураження кортикального шару (n=2).

Захворювання клінічно проявлялося з моменту народження як кістозні ЛМ у ділянці шиї і середостіння, з приводу чого проведені повторні резекційні операції з рецидивом, ускладнені лімфореєю (n=1) та синдромом Горнера (n=1). Проведене лікування: імунотерапія ОК-432 з метою контролю росту кістозних ЛМ у ділянці шиї (2 та 4 сесії), торакотомія, видалення медістинальної частини ЛМ (n=1), лапароскопічна спленектомія (n=1), лапароскопія, видалення внутрішньочеревних ЛМ (n=1). Результат лікування задовільний, розміри ЛМ у динаміці не збільшуються, ураження кісток стабільні, ортопедичне лікування не проводилось.

CLOVES-синдром діагностовано у сімох пацієнтів. Усі діти госпіталізовані в клініку з помилковим діагнозом, зокрема «Синдром Кліппеля–Треноне» (n=3), «Синдром Протея» (n=2), «Гемангіома грудної стінки» (n=1). Враховуючи площу ураження та кількість уражених органів і систем організму, порушення функції, важкий перебіг діагностовано у трьох дітей, середньоважкий – у чотирьох. Постійними симптомами є надмірні жирові розростання в ділянці тулуба, що визначаються в усіх пацієнтів, судинні мальформації з повільним кровотоком, зокрема ЛМ (n=5, 83,33%), капілярні мальформації (n=5, 83,33%), ВМ (n=4, 66,67%). Постійним симптомом є також ураження опорно-рухового апарату: сколіоз (n=6, 100%), «сандальний проміжок» (n=3, 50%), макродактилія (n=3, 50%), синдактилія (n=3, 50%), ступня у формі «кленового лиска» (n=1, 16,67%).

Окремі клінічні прояви захворювання наявні з народження в усіх пацієнтів у вигляді: капілярних «невусів» в ділянці тулуба (n=5), деформації ступні (n=3), пухлиноподібних утворень у ділянці тулуба (n=6). Захворювання в усіх пацієнтів мало прогрес-



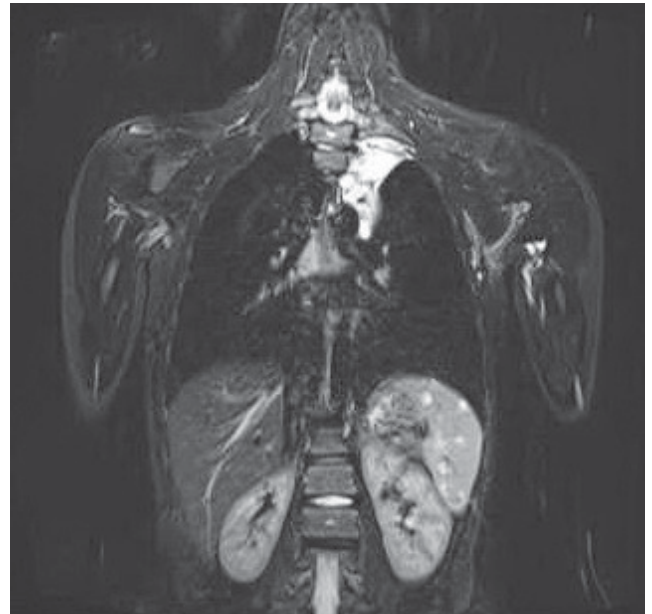
**Рис. 2.** Дівчинка Б., 2 роки. Синдром Горам–Стаут. МРТ в режимі T2, аксіальна (А) і коронарна (Б) проекція. Мікрокістозні ЛМ інфільтрують м'які тканини плечового поясу, поширюються в середостіння

суючий перебіг, наявні при народженні симптоми прогресували, при подальшому обстеженні виявлено інші вади розвитку (рис. 4). Слід зазначити, що при народженні у дитини були наявні лише капілярні плями в ділянці тулуба.

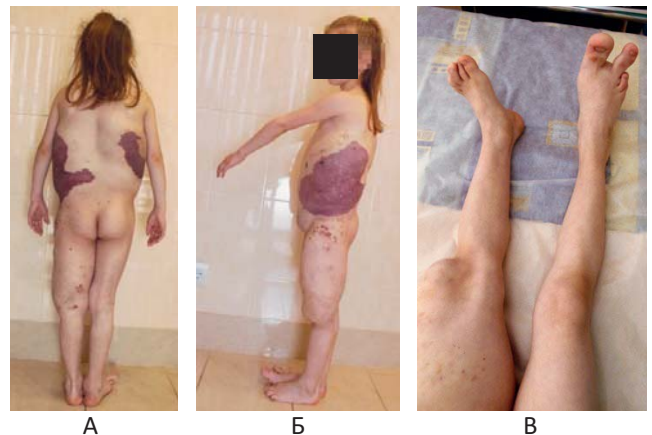
Ускладнення перебігу CLOVES-синдрому: запалення кістозних ЛМ, сепсис (n=3, 50,0%), лімфореза (n=3, 50,0%), локальна внутрішньосудинна коагулопатія (n=3, 50,0%), що діагностовано на основі підвищення рівня D-димерів та зниження рівня фібриногену в крові. У сімох дітей з CLOVES-синдромом виконано від одного до шести операційних втручань, середня кількість операцій на одну дитину становила  $3,0 \pm 1,78$ . В ургентному порядку виконано операційне втручання у двох пацієнтів з приводу запалення ЛМ великих розмірів, що ускладнилися лімфорезом, сепсисом. Інші операційні втручання виконано в плановому порядку. Метою операцій було видалення судинних мальформацій і жирових розростань. Операційні втручання мають свої особливості. З метою попередження тромбоемболічних ускладнень проводилася інтраопераційна антикоагулянтна терапія (гепарин 50 У/кг/годину), з метою попередження післяопераційної лімфореза ділянки змінених тканин обробляли аргонною коагуляцією, з метою попередження кровотечі і запобігання рецидивів проводилися виділення і поетапна перев'язка змінених венозних судин. Склерозуюча терапія проведена у трьох пацієнтів. Консервативне лікування сколіозу з використанням корсетів проводиться у трьох пацієнтів. Операційна корекція парціального гігантизму пальців ступні проведена в однієї пацієнтки віком 11 років.

Аномалія центральних сполучних лімфатичних каналів діагностована у трьох пацієнтів чоловічої статі віком 8 місяців, 1 рік і 2 роки. Клінічними проявами були: хілоторакс (n=1), хілоперитонеум (n=1), хілоперикард (n=2), лімфедема нижніх кінцівок (n=2), лімфедема верхніх кінцівок (n=2), кістозні ЛМ шиї і середостіння (n=1), ентеропатія з втратою білка (n=1). У цієї групи пацієнтів виконано наступні хірургічні втручання: лапароцентез (n=1), пункція і дренивання перикарда (n=2), пункція і дренивання плевральної порожнини (n=2), плевродез з використанням ОК-432 (n=1), склерозування кістозних ЛМ з використанням ОК-432 (n=1). Медикаментозний супровід – антибактеріальна терапія, посиндромна і симптоматична терапія проводилися на тлі ускладнень у вигляді ексудації лімфи. Лікування у двох пацієнтів ефективно, комплексом лікувальних маніпуляцій вдалося досягнути контролю симптомів.

В одного пацієнта віком два роки на фоні хілотораксу, хілоперикарда, хілоперитонеуму, ентеропатії



**Рис. 3.** Дівчинка Я., 12 років, генералізовані лімфатичні аномалії. МРТ у режимі T2, вогнища ЛМ у середостінні, м'яких тканинах плечового поясу, селезінці



**Рис. 4.** Дівчинка Р., 10 років, CLOVES-синдром. Комбіновані судинні аномалії у ділянці тулуба, лівого стегна (А, Б), «сандальний проміжок» та парціальний гігантизм правої ступні (В)

з втратою білка, лімфедема в ділянці верхніх і нижніх кінцівок, вторинного імунodefіциту, локальної внутрішньосудинної коагулопатії з реалізацією в синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання розвинулись поліорганна недостатність і летальний наслідок.

У 14 пацієнтів з генералізованими і комбінованими ЛМ діагностовано 27 ускладнень, які пов'язані з втратою лімфи, порушеннями коагуляції та сепсисом. У 14 пацієнтів виконано від одного до шести операційних втручань, загалом 39, у середньому  $2,78 \pm 1,47$  на одного пацієнта. Об'єм виконаних операцій: торакоцентез (n=4), пункція і дренивання перикарда (n=4), медістінотомія, дренивання середостіння (n=1), торакотомія, видалення ЛМ (n=3), лапароскопічне видалення ЛМ (n=1), лапароскопічна

## Загальна хірургія

спленектомія (n=1), лапароцентез (n=3), плевродез (n=2), резекційні операції (n=20).

### Обговорення

Особливу проблему створюють такі вади лімфатичної системи, які призводять до витікання лімфи у серозні порожнини (хілотораксу, хілоперикарда, хілоперитонеуму). До них належать генералізовані лімфатичні мальформації, синдром Горам–Стаут, аномалія центральних сполучних лімфатичних каналів [8]. Серед 14 пацієнтів власних спостережень діагностовано 12 ускладнень, пов'язаних з втратою лімфи, зокрема це хілоторакс (n=3), хілоперикард (n=3), хілоперитонеум (n=1) та лімфорей (n=5).

Характерною ознакою синдрому Горам–Стаут є прогресуючий остеолізис з втратою кортикальної частини кістки [8]. Механізм цього остеолізу погано вивчений, згідно з останньою гіпотезою, він може бути спричинений проліферацією тонкостінних каналів або підвищеною активністю остеокластів як результат лімфатичної патології прилеглих м'яких тканин. Порожнини, що утворилися в результаті остеолізу, виповнюються патологічною лімфатичною тканиною [13]. Хілоторакс як ускладнення синдрому Горам–Стаут описано в літературі [4], торакальним ураженням притаманний несприятливий прогноз: в одному повідомленні серед 50 пацієнтів з торакальними ураженнями 13 (26%) померли [5]. У нашому спостереженні наявний лише один випадок синдрому Горам–Стаут, для якого виявлено характерні клінічні особливості: ранній початок симптомів (два роки), ураження великої кількості кісток (усі шийні хребці, лопатка, груднина, ключиця, верхні ребра), агресивний перебіг, швидкий розвиток ускладнень у вигляді хілотораксу, хілоперикарда, великий об'єм втрати лімфи (понад 150 мл/кг/добу), неефективність медикаментозного лікування, у тому числі з використанням найбільш сучасної методики з призначенням рапамуну.

Характерне ураження кісток властиве також генералізованим лімфатичним аномаліям. В основі механізму утворення інтрамедулярних кісткових порожнин лежить розширення лімфатичних каналів [13]. При генералізованій лімфатичній мальформації кількість уражених кісток та площа ураження з часом збільшуються, проте можливі роки стабільності і збереження кортикального шару. У нашому спостереженні генералізовані лімфатичні аномалії діагностовано у трьох випадках, ураження кісток у всіх пацієнтів не прогресує, необхідності в ортопедичному лікуванні не було.

В основі розвитку аномалії центральних сполучних лімфатичних каналів лежить дисплазія більшості лімфатичних судин, у тому числі грудної протоки

[13]. Клінічними проявами є лімфедема, хілоторакс, хілоперикард, хілоперитонеум, також ентеропатія з втратою білка. набряки, спричинені витіканням лімфи при аномалії лімфатичних каналів, значно важче піддаються лікуванню, ніж у пацієнтів з ізольованими судинними мальформаціями. При аномалії лімфатичних каналів витікання лімфи може виникати у різних ділянках тіла, тоді як ЛМ уражають певну анатомічну ділянку. Ентеропатія з втратою білка є результатом лімфатичної гіпертензії в судинах кишечника, що призводить до розриву «молочних» каналів і витікання лімфи через верхівки ворсинок слизової оболонки кишечника у його просвіт [10]. Захворювання є рефрактерним до лікування. Із трьох пацієнтів, яких ми спостерігали, в одного пацієнта віком двох років на тлі хілотораксу, хілоперикарда, хілоперитонеуму, ентеропатії з втратою білка, лімфедми в ділянці верхніх і нижніх кінцівок, вторинного імунодефіциту, коагулопатією, розвинулася поліорганна недостатність і летальний наслідок. Загалом прогноз захворювання визначити важко, оскільки в літературі зустрічаються лише окремі клінічні випадки.

Раніше у пацієнтів із CLOVES-синдромом встановлювали діагноз синдрому Протея або Кліппеля–Треноне [2]. У сімох пацієнтів нашого дослідження попередньо також були встановлені хибні діагнози. Клінічні прояви синдрому є надзвичайно варіабельними, важкість його коливається від середньої до важкої. Крім того, у пацієнтів зустрічаються вади розвитку, назви яких не включено до аббревіатури. Розміри нирок часто є несиметричними, діти мають високий ризик виникнення нефробластоми; іншими симптомами є шлунково-кишкові кровотечі, асиметрія обличчя і голови. Характерними є вади розвитку кінцівок, зокрема великі широкі ступні або кисті, широкий простір між пальцями ніг та різні розміри кінцівок. Із семи пацієнтів власного дослідження у трьох діагностовано важкий перебіг, у чотирьох – середньоважкий. Не всі пацієнти мають повний комплекс перелічених ознак, частіше наявна комбінація певних симптомів, деякі з них є прихованими. Використовуючи сучасні технології для швидкого виділення та аналізу ДНК з клінічних і патологоанатомічних зразків, багатодисциплінарна команда спеціалістів Бостонського дитячого шпиталю ідентифікувала генетичну основу CLOVES-синдрому. Вчені встановили, що від 6% до 60% клітин у кожному зразку ураженої тканини містять мутацію гена, названого R1K3CA, який є ключовою частиною молекулярної регуляції поділу і росту клітин [11]. У результаті мутації відбувалося прискорення росту тканини за відсутності зовнішніх сигналів регулювання росту. Мутації не виявлено в неуражених тканинах.

Наразі радикальний спосіб лікування синдрому невідомий. Хірургічне втручання має на меті полегшити перебіг захворювання та запобігти його прогресуванню. Плануючи операційне втручання, слід пам'ятати, що аномальні, розширені вени у пацієнтів з CLOVES-синдромом є передумовою високого ризику тромбоемболічних ускладнень, у тому числі і тромбоемболії гілок легеневої артерії [6]. Зі збільшенням віку дитини деформації та надмірний ріст можуть погіршуватися, що потребуватиме повторних втручань.

Прогноз генералізованих лімфатичних аномалій, аномалії центральних сполучних лімфатичних каналів та хвороби Горам–Стаут несприятливий, основними ускладненнями є прогресуюча дихальна недостатність і рецидивні інфекції [13]. У нашому спостереженні у 14 пацієнтів із генералізованими і комбінованими ЛМ діагностовано 27 ускладнень, які пов'язані з втратою лімфи, порушеннями коагуляції та сепсисом. Померло два пацієнти, летальність становить 14,29%. Роль хірургічного лікування у випадку генералізованих форм ЛМ обмежена. Відомі способи лікування не є радикальними, зазвичай використовують повторний торакоцентез, перикардіоцентез, інколи плевродез. Для консервативного лікування хілотораксу застосовують октреотид, інтерферон, а протягом останніх років все більшого поширення набуває терапія рапамуном (сіролімусом) [7]. Однак у нашому спостереженні таке лікування виявилось неефективним. Хірургічне лікування хілотораксу як ускладнення лімфатичних аномалій складне і часто безуспішне. Грудна лімфатична протока є найбільшою лімфатичною судиною людського організму, швидкість дренажу лімфи по якому становить до 190 мл/год [3], чим можна пояснити труднощі лікування.

## Висновки

Комбіновані ЛМ – це складна група захворювань, які уражають різні органи і системи організму, що визначає складність їх діагностики і лікування.

Для цих захворювань характерний прогресуючий перебіг з появою нових клінічних симптомів та ростом існуючих.

Комбіновані ЛМ мають високий ризик ускладнень, які пов'язані з втратою лімфи, порушеннями коагуляції та сепсисом.

Спосіб радикального лікування комбінованих ЛМ невідомий, використовуються різні методи лі-

кування (консервативне, хірургічне, склеротерапія та їх поєднання).

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## Література

1. A Case of a Central Conducting Lymphatic Anomaly Responsive to Sirolimus / McCormick A., Rosenberg S., Tier K., Balest A. // *Pediatrics*. – 2016. – Vol.137(1). – P. e20152694.
2. Alomari A.I. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome / A.I. Alomari // *Clin. Dysmorphol.* – 2009. – Vol.18(1). – P.1–7.
3. Brouillard P. Genetics of lymphatic anomalies / P. Brouillard, L. Boon, M. Vikkula // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol.124(3). – P.898–904.
4. Chylothorax complicating Gorham's disease / Chavanis N., Chaffanjon P., Frey G. [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2001. – Vol.72. – P.937–939.
5. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease / Ozeki M., Fujino A., Matsuoka K. [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2016. – Vol.63(5). – P.832–838.
6. CLOVES syndrome with thoracic and central phlebectasia: increased risk of pulmonary embolism / Alomari A.I., Burrows P.E., Lee E.Y. [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol.140(2). – P.459–463.
7. Generalized lymphatic malformation with chylothorax: long-term management of a highly morbid condition in a pediatric patient / Chen W., Adams D., Patel M. [et al.] // *J. Pediatr Surg.* – 2013. – Vol.48(3). – P. e9–12.
8. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly – clinical, radiologic, and histologic differentiation / Lala S., Mulliken J.B., Alomari A.I. [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2013. – Vol.42(7). – P.917–924.
9. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: A possible explanation for sporadic birth defects involving the skin / R. Happle // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1987. – Vol.16. – P.899–906.
10. Lencer W.I. Patching a Leaky Intestine / W.I. Lencer // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.359(5). – P.526–528.
11. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA / Luks V.L., Kamitaki N., Vivero M.P. [et al.] // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol.166(4). – P.1048–1054.
12. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients / Sapp J.C., Turner J.T., van de Kamp J.M. [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2007. – Vol.15. – P. 143A(24). – P.2944–2958.
13. Trenor C.C. Complex lymphatic anomalies / C.C. Trenor, G. Chaudry // *Seminars in Ped Surgery.* – 2014. – Vol.23. – P.178–185.
14. Uller W. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies / W. Uller, S.J. Fishman, A.I. Alomari // *Seminars in Ped Surg.* 2014. – Vol.23. – P.208–215.
15. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies / Wassef M., Blei F., Adams D. [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol.136(1). – P.203–215.

## Відомості про авторів:

*Левицький Анатолій Феодосійович* – д.мед.н., проф., засл. лікар України, зав. каф. дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

*Бензар Ірина Миколаївна* – к.мед.н., асистент каф. дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2017 р.