

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-121-129

Опыт использования аналога соматостатина и иммуносупрессивной терапии в лечении сложных форм хилоперитонеума и хилоторакса у новорожденных и детей грудного возраста

А.С. Гурская¹, М.А. Сулавко¹, Р.Р. Баязитов¹, И.В. Карнута¹, Е.В. Екимовская¹, О.Н. Наковкин¹, Д.М. Ахмедова¹, А.А. Клепикова¹, Р.А. Хагуров², Н.В. Петрова¹, В.А. Скворцова¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Хилоперитонеум и хилоторакс – редкие патологические состояния с высокой летальностью, методика лечения которых однозначно не определена. Цель исследования – выполнить анализ опыта применения синтетического аналога соматостатина – октреотида и иммуносупрессивной терапии сиrolимусом у детей при лечении хилоперитонеума и хилоторакса. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Проведен ретроспективный анализ 9 историй болезни детей с врожденным хилоперитонеумом и хилотораксом за период с 2018 по 2022 г. Всем детям при выявлении хилезного выпота выполнялось дренирование, осуществлялся перевод на полное парентеральное питание, назначалась консервативная терапия. Первая линия консервативной терапии – октреотид в течение 14–20 дней, при отсутствии эффекта назначался сиrolимус. Эффект от консервативной терапии октреотидом в дозировке 5–10 мкг/кг/ч получен в 5 наблюдениях, в случае отсутствия положительной динамики на 14-е сутки назначалась терапия сиrolимусом в дозировке 0,05–0,2 мг/сут, которая дала положительный результат во всех наблюдениях ($n = 4$). Наше исследование демонстрирует, что терапия сиrolимусом оказывается эффективной в сложных случаях хилоперитонеума и хилоторакса у детей даже в периоде новорожденности. В связи с редкостью данной патологии вывод основан на небольшой серии случаев. Для подтверждения наших выводов и выработки общепринятого протокола диагностики и лечения не хватает целенаправленных многоцентровых исследований. До разработки клинических рекомендаций по терапии хилоперитонеума и хилоторакса назначение иммуносупрессивной терапии следует рассматривать индивидуально и по решению врачебной комиссии учреждения.

Ключевые слова: хилоперитонеум, хилоторакс, октреотид, сиrolимус, новорожденные

Гурская А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 121–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-121-129

A somatostatin analogue and immunosuppressive therapy in the treatment of complex forms of chyloperitoneum and chylothorax in newborns and infants

A.S. Gurskaya¹, M.A. Sulavko¹, R.R. Bayazitov¹, I.V. Karnuta¹, E.V. Ekimovskaya¹, O.N. Nakovkin¹, D.M. Akhmedova¹, A.A. Klepikova¹, R.A. Khagurov², N.V. Petrova¹, V.A. Skvortsova¹

¹National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The N.F. Filatov Children's Clinical Hospital of Department of Health of Moscow, Moscow

Chyloperitoneum and chylothorax are rare conditions with high mortality rates whose optimal treatment strategy remains unclear. The aim of the study was to evaluate the results of chyloperitoneum and chylothorax treatment with a synthetic somatostatin analogue (octreotide) and immunosuppressive therapy with sirolimus. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of Russia. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications. We conducted a retrospective study of nine children diagnosed with congenital chyloperitoneum and chylothorax who had been treated from 2018 to 2022. All the children received either abdominal or pleural drainage, parenteral nutrition, and conservative therapy with drugs. The first line of therapy was octreotide for 14–20 days that was then switched to sirolimus if there had been no effect. The effectiveness of conservative therapy with octreotide at a dose of 5–10 µg/kg/hour was observed in 5 cases. If there had been no effect by day 14, the patients were started on sirolimus at a dose of 0.05–0.2 mg/day which proved to be effective in all the patients ($n = 4$). Our study showed that sirolimus is effective in complex cases of chyloperitoneum and chylothorax in newborns and infants. Because of the rarity of these disorders, our conclusions were based on the analysis of a small cohort. To confirm our results and develop uniform diagnostic and treatment guidelines, further, more targeted multicenter research is needed. Until such guidelines are adopted, decisions on the treatment of chyloperitoneum and chylothorax should be made on an individual basis and approved by the medical committee of a treatment center.

Key words: chyloperitoneum, chylothorax, octreotide, sirolimus, newborns

Gurskaya A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 121–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-121-129

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.03.2023
Принята к печати 24.04.2023

Контактная информация:

Сулавко Мария Александровна, врач-детский хирург ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1
E-mail: sulavko.ma@nczd.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 27.03.2023

Accepted 24.04.2023

Correspondence:

Maria A. Sulavko, a pediatric surgeon at the National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 2 bldg. 1, Lomonosovsky Avenue, Moscow 119991, Russia
E-mail: sulavko.ma@nczd.ru

Хилоперитонеум (ХП) и хилоторакс (ХТ) – патологические состояния, проявляющиеся скоплением лимфатической жидкости в брюшной и грудной полостях соответственно. Принято различать первичный и вторичный хилезный выпот. Первичные состояния связывают либо с наличием врожденных пороков развития лимфатической системы, включающих в себя аномальную структуру лимфатического дерева или повышенную проницаемость стенки лимфатических сосудов, либо с незрелостью лимфатических сосудов и цистерн, что может способствовать транссудации. Наличие изменений в структуре лимфатического дерева (расширение или окклюзия сосудов, лимфангиомы) приводит к лимфостазу, повышению давления в просвете сосудов, что способствует лимфореи. Есть данные о связи ХП с генетическими синдромами Шерешевского–Тернера, Дауна, Клиппеля–Треноне–Вебера, Горэма, Нунан [1]. Врожденные пороки развития лимфатической системы, как правило, имеют подострое течение и носят прогрессирующий характер, поэтому симптомы заболевания к моменту рождения могут отсутствовать, в связи с чем хилезный выпот, возникший до 3 месяцев жизни, считается врожденным [2, 3].

Развитие вторичного хилезного выпота связано с травматическим разрывом лимфатического сосуда, повреждением при оперативном вмешательстве или постановке центральных венозных катетеров, а также с любыми состояниями, которые влекут за собой повышение давления в лимфатических сосудах (сдавление извне новообразованием, прорастание злокачественным образованием сосуда, хронический гепатит, цирроз печени, портальная гипертензия, туберкулез лимфатических узлов, спаечная болезнь) [4].

При исключении вторичных причин устанавливается диагноз первичного хилезного выпота.

Независимо от причины формирования хилезного выпота патологические потери при ХП и ХТ постепенно приводят к развитию водно-электролитных нарушений, гипоальбуминемии, анемии, лимфопении, нарушениям свертывающей системы крови. Количество неблагоприятных исходов при ХП и ХТ, по данным отечественных и зарубежных авторов, достигает 30–50% [3, 5–8].

Основными методами диагностики на современном этапе являются ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография и анализ состава полученной при дренировании жидкости. Критериями хилезного характера выпота принято считать высокое содержание триглицеридов, цитоз более $0,001 \times 10^9/\text{л}$ с преобладанием лимфоцитов до 80–90% [3, 8]. У новорожденных детей, которые не получали энтерального питания, повышение триглицеридов в дренажной жидкости может быть незначительным.

Общепринятого протокола лечения хилезных выпотов в настоящий момент не разработано. Лечение данных состояний начинают, как правило, с консервативных мероприятий. В первую очередь для уменьшения продукции лимфы показано назначение питания с полным исключением жиров [9], наиболее эффективным является перевод ребенка на полное парентеральное питание [1, 3, 4]. По некоторым литературным данным, часть хилезных выпотов может быть купирована путем назначения только парентерального питания на длительный срок (3–4 нед), но это несет в себе колоссальные риски поражения печени, атрофии кишечника, инфекционных осложнений, связанных с использованием центрального венозного катетера и стоянием дренажа.

Наиболее часто встречающимся в литературе консервативным методом лечения является назначение производного естественного гормона соматостатина – октреотида [4, 5, 8, 10]. Октреотид обладает аналогичными соматостатину фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия за счет удлинения периода полувыведения. Механизм снижения лимфообразования при применении соматостатина и октреотида не до конца изучен. Считается, что предотвращение лимфообразования происходит благодаря уменьшению секреции гормонов желудочно-кишечного тракта (секретин, гастрин и др.), снижению моторики кишечника и висцерального кровотока.

Учитывая отсутствие однозначных рекомендаций, длительность терапии определяется в каждом конкретном случае индивидуально и варьирует в широком диапазоне – от 1 до 8 нед, по данным различных литературных источников, однако, согласно нашим наблюдениям и по данным некоторых зарубежных авторов, при отсутствии тенденции к снижению количества отделяемого по дренажу в течение 5–6 дней эффекта от дальнейшего лечения ожидать не стоит. Серьезных побочных эффектов при использовании октреотида, как правило, не отмечается, однако ограниченный опыт длительного применения не дает возможности в настоящий момент адекватно оценить безопасность данного метода. Встречаются единичные публикации, описывающие развитие некротизирующего энтероколита на фоне введения октреотида, что связывают с увеличением сопротивления сосудов и снижением кровотока в кишечнике [11].

При неэффективности длительно проводимой консервативной терапии рассматривается вопрос об оперативном лечении. У взрослых пациентов возможно выполнение лимфографии в предоперационном периоде в целях обнаружения локализации источника лимфореи, однако это удается далеко не всегда, а у детей грудного возраста лимфо-

графия не применяется в силу технических трудностей и серьезных побочных эффектов [4]. В случае выявления источника лимфорей при оперативном вмешательстве возможно наложение швов на лимфатический сосуд, успех в этом случае может достигать 85%. Если локализацию источника установить не удается либо имеются множественные дефекты, применяют фибриновый клей, что чревато развитием выраженного спаечного процесса и серьезных осложнений при попадании клея в системный кровоток [12]. У пациентов старшего возраста применяют химическое воздействие путем нанесения склерозанта (калиброванный тальк, тетрациклин, бетадин). Хирургическое лечение у детей грудного возраста оказывается неэффективным в большинстве случаев в силу наличия возрастных анатомических особенностей: у детей раннего возраста цистерна грудного протока выражена слабо, имеется рассыпной тип строения лимфатического дерева в брюшной полости.

Отсутствие надежного эффекта от описанной консервативной терапии и хирургического лечения обуславливает дальнейший поиск вариантов купирования хилезных выпотов. В этой связи был взят за основу успешный опыт применения сиролимуса в лечении сосудистых мальформаций, в том числе лимфангиом. Сиролимус является иммуносупрессивным и противоопухолевым средством, изначально использовавшимся как антибактериальный препарат. Действие сиролимуса связано с ингибированием mTOR-киназы (mammalian target of rapamycin), являющейся важнейшим ферментом регуляции клеточного цикла. При ингибировании 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 [13]. В связи с отсутствием клинических рекомендаций и соответствующих показаний в инструкции к препарату назначение проводится "off-label".

Цель исследования – оценить эффективность лечения и проанализировать практический опыт использования стандартной терапии октреотидом и иммуносупрессивной терапии сиролимусом в лечении ХП и ХТ у новорожденных и детей грудного возраста. В периоде новорожденности и у детей грудного возраста иммуносупрессивная терапия в целях купирования хилезного выпота применялась впервые в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей, находившихся в хирургическом отде-

лении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с 01.01.2018 по 31.12.2022. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Всего проанализировано 9 историй болезни. Возраст пациентов на момент выявления хилезного выпота составил от 4 до 162 дней, медиана – 42 дня. Девочек было 5, мальчиков – 4. На момент подготовки материала исследования все дети живы, возраст – от 7 месяцев до 4 лет.

Диагноз ХП/ХТ ставился на основании данных УЗИ органов брюшной полости, биохимического и цитологического анализов дренажной жидкости.

При выявлении ХП или ХТ для снижения выработки хилезной жидкости все дети переводились на полное парентеральное питание, назначалась консервативная терапия синтетическим аналогом соматостатина – октреотидом в дозировке 5–10 мкг/кг/ч, инфузия проводилась круглосуточно в отдельный от основной инфузии венозный доступ в непрерывном режиме. При отсутствии тенденции к уменьшению количества отделяемого по дренажу на фоне проводимой терапии в течение 10–14 дней рассматривался вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии сиролимусом. Решение о назначении препарата по жизненным показаниям принималось врачебным консилиумом на основании рекомендаций Международного общества по изучению сосудистых мальформаций (ISSVA). Родители детей подписывали информированное добровольное согласие на применение препарата "off-label". Критериями для назначения препарата в такой ситуации являются наличие жизнеугрожающего состояния, отсутствие специфического лечения, научные данные, анализ которых позволяет предположить положительный эффект от назначения препарата. В целях профилактики инфекционных осложнений (пневмоцистной инфекции) детям назначалась противомикробная терапия препаратом ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) – 36 мг/кг/сут в 2 приема 3 раза/нед на все время проводимой иммуносупрессивной терапии. Препарат сиролимус стартово назначался в минимальной дозировке 0,05 мл (суспензия 1 мг/мл) 2 раза в день с интервалом 12 ч вне зависимости от массы тела ребенка с последующей коррекцией дозировки по результатам исследования концентрации сиролимуса в крови, терапевтическим коридором концентрации считались показатели 8–14 нг/мл. Исследования концентрации проводились на 10–14-е сутки от начала терапии и далее каждые 2 нед в стационаре, на амбулаторном этапе –

1 раз/мес в течение всего курса лечения. При получении концентрации препарата в плазме крови выше должностного значения и невозможности уменьшения дозировки препарата проводилось разведение действующего вещества в большем объеме жидкости, что способствовало возвращению концентрации сиролимуса в принятый терапевтический коридор.

Терапия сиролимусом проводилась под перидическим контролем общего и биохимического анализов крови, гемостазиограммы, УЗИ органов брюшной полости. Регулярное определение концентрации препарата в сыворотке крови проводилось 1 раз/мес, так как в силу активного роста и увеличения массы тела ребенка требуется коррекция дозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ниже кратко изложены данные по каждому клиническому случаю, включенному в наше исследование. Распределение пациентов по сроку гестации,

возрасту, массе тела, количеству отделяемого по дренажу, срокам назначения терапии и длительности курсов октреотида и сиролимуса представлено в *таблице 1*. Следует отметить, что консервативное лечение оказалось эффективным во всех случаях. Терапия октреотидом была эффективна в 5 случаях. Нежелательных реакций и осложнений при этом не отмечено. Назначенная при отсутствии положительной динамики иммуносупрессивная терапия дала положительный результат во всех наблюдениях ($n = 4$), однако в 1 случае при проведении лечения рапамицином потребовалась отмена препарата через 8 нед в связи с развитием осложнений (артрит коленных суставов), угнетением белого ростка крови, концентрация препарата в плазме крови на тот момент составляла 8 нг/мл, что соответствует принятому терапевтическому коридору. На фоне отмены препарата, проведения антимикробной и противогрибковой терапии удалось полностью разрешить явления артрита, движения в коленных суставах

Таблица 1

Распределение пациентов по сроку гестации, возрасту, массе тела, количеству отделяемого по дренажу, срокам назначения терапии и длительности курсов октреотида и сиролимуса

Table 1

Patient distribution by gestational age, age, body weight, volume of drainage fluid, time of treatment initiation and the duration of treatment with octreotide and sirolimus

Параметр Parameter	Пациенты Patients								
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Срок гестации, нед Gestational age, weeks	34	33	35	37	36	28,5	38,5	39	37
Масса при рождении, г Body weight at birth, g	2050	1982	2900	2490	2430	800	2970	3190	2600
Масса при поступлении, г Body weight at admission, g	5400	2470	3500	2870	2340	2280	3870	6415	3730
Диагноз Diagnosis	ХП ChP	ХП ChP	ХП ChP	ХП ChP	ХТ ChT	ХТ ChT	ХП ChP	ХП ChP	ХП ChP
Максимальное количество отделяемого по дренажу, мл/сут Maximum volume of drainage fluid, ml/day	600	150	260	600	40	30	100	50	350
Возраст на момент начала терапии октреотидом, дни Age at the time of octreotide treatment initiation, days	122	35	42	10	4	127	35	162	134
Дозировка октреотида, мкг/кг/ч Dose of octreotide, µg/kg/h	10	10	10	10	5	10	10	10	10
Длительность курса октреотида, дни Duration of treatment with octreotide, days	18	10	10	14	10	10	12	14	10
Эффект Outcome	–	+	+	–	+	+	–	+	–
Возраст на момент начала терапии сиролимусом, дни Age at the time of sirolimus treatment initiation, days	140			24			53		144
Дозировка сиролимуса, мг/сут (мг/м²/сут) Dose of sirolimus, mg/day (mg/m²/day)	0,2 (0,9)			0,1 (0,9) с увеличением до 0,2 (1,7) 0,1 (0,9) with a subsequent increase to 0,2 (1,7)			0,1 (0,7)		0,1 (0,7), с 14-х суток 0,05 (0,3) 0,1 (0,7); 0,05 (0,3) starting from Day 14
Отсутствие лимфорей от начала терапии сиролимусом, дни The absence of lymphorrhea since the start of treatment with sirolimus, days	12			13			14		8
Длительность курса, нед Duration of treatment, weeks	16			8*			8		8

Примечание. * – отмена в связи с развитием осложнений иммуносупрессивной терапии.

Notes. * – discontinuation due to immunosuppressive therapy-related complications. ChP – chyloperitoneum; ChT – chylothorax.

восстановлены в полном объеме. Повторного накопления жидкости в брюшной полости не выявлено.

Был выполнен биохимический и цитологический анализ дренажной жидкости пациентов, включенных в исследование, данные представлены в *таблице 2*.

В *таблице 3* приведена оценка белковых потерь и их коррекция.

Пациент №1

Диагноз: ХП. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность. Недоношенность 34 недели.

В хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России поступил в возрасте 4 месяцев, в течение всего времени до госпитализации обращало на себя внимание постепенное увеличение в объеме живота, по месту жительства обследование и лечение не проводилось. При поступлении ребенку диагностирован асцит, выполнено дренирование брюшной полости, получено около 600 мл хилезной жидкости. Переведен на полное парентеральное питание, назначен октреотид, на фоне проводимой в течение 10 дней терапии сохранялась выраженная лимфорея без тенденции к уменьшению. По жизненным показаниям принято

решение о введении в брюшную полость 1% водного раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра (5 введений через день). Данный препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации и разрешен к применению в детском возрасте. Назначение основывалось на опыте использования данного препарата у детей с лимфатическими мальформациями [14]. Лимфорею купировать не удалось, в связи с чем решением врачебной комиссии назначена терапия сиролимуsom. На фоне проводимой терапии отмечается постепенное снижение количества отделяемого по дренажу, на 12-е сутки отделяемого нет, дренаж удален на 14-е сутки. Выписан в удовлетворительном состоянии. Рецидивов не отмечалось.

Пациент №2

Диагноз: ХП. Атрезия пищевода с дистальным трахеопищеводным свищем. Атрезия 12-перстной кишки, ануса, бессвищевая форма. Недоношенность 33 недели.

У ребенка пренатально выявлено наличие кишечной непроходимости. На 1-е сутки поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Таблица 2
Биохимический и цитологический состав дренажной жидкости

Table 2
Biochemical and cytological composition of the patients' drainage fluid

Пациенты Patients	Цитоз, × 10 ⁹ /л Cytosis, × 10 ⁹ /L	Лимфоциты, % Lymphocytes, %	Общий белок, г/л Total protein, g/L	Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L
№1	8,4	96	10,58	0,25
№2	11,7	95	33,9	37,88
№3	6,9	83,2	24,36	0,19
№4	4,952	89,4	29,81	0,63
№5	0,6	87	26,71	0,03
№6	0,108	78,6	4,1	1,94
№7	19,8	88,7	31,23	9,1
№8	1,126	65,9	31,68	5,97
№9	13,1	65,2	27,03	17,55

Таблица 3
Оценка белковых потерь, коррекция

Table 3
The evaluation of protein loss, management

Пациенты Patients	Минимальный показатель общего белка (норма 51–73 г/л), г/л Minimum total protein level (normal range: 51–73 g/L), g/L	Минимальный показатель альбумина (норма 26–43 г/л), г/л Minimum albumin level (normal range: 26–43 g/L), g/L	Минимальный показатель иммуноглобулина G (норма 2,32–14,11 г/л), г/л Minimum immunoglobulin G level (normal range: 2.32–14.11 g/L), g/L	Количество трансфузий препаратов альбумина The number of albumin infusions	Количество трансфузий препаратов иммуноглобулина The number of immunoglobulin infusions
№1	28,32	16,36	0,82	9	5
№2	33,9	24,7	1,82	–	–
№3	32,21	21,84	2,27	2	–
№4	19,95	11,3	0,92	8	5
№5	36,76	24,34	4,02	3	–
№6	38,32	22,71	0,53	2	–
№7	45,91	27,25	2,65	–	–
№8	31,68	24,47	2,54	–	–
№9	42,51	26,16	1,21	1	3

Минздрава России, выполнены оперативные вмешательства: наложение дуоденодуоденоанастомоза, выведение колостомы, торакоскопическая перевязка дистального трахеопищеводного свища, гастростомия, эзофагостомия. В возрасте 1 месяца на фоне активного расширения энтеральной нагрузки отмечено вздутие живота, по УЗИ визуализирована свободная жидкость в брюшной полости и полости малого таза. Выполнена пункция, одномоментно получено около 150 мл хилезной жидкости. Ребенку назначено парентеральное питание, терапия октреотидом с положительным эффектом. Дренаж удален на 13-е сутки. Учитывая наличие множественных врожденных пороков развития, в дальнейшем ребенок неоднократно оперирован, рецидивов ХП не выявлено.

Пациент №3

Диагноз: ХП. Атрезия тощей кишки. Незавершенный поворот кишечника. Недоношенность 35 недель.

После рождения у ребенка отмечались признаки кишечной непроходимости. В возрасте 1 суток жизни проведена резекция мембраны тощей кишки. В дальнейшем в связи с сохраняющимися явлениями частичной кишечной непроходимости ребенок поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, выполнена релапаротомия, наложение обуживающего пликационного межкишечного анастомоза по de Lorimier–Harrison. В послеоперационном периоде на фоне возобновления грудного вскармливания отмечено увеличение в объеме живота, УЗИ выявило большое количество свободной жидкости в брюшной полости, выполнены пункция и дренирование брюшной полости. Одномоментно получено около 260 мл хилезного отделяемого. Назначено полное парентеральное питание, терапия октреотидом с положительной динамикой. Через 5 дней от момента начала терапии возобновлена энтеральная нагрузка, дренаж удален на 8-е сутки. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Пациент №4

Диагноз: ХП. Омфалоцеле больших размеров. Врожденный порок сердца (ВПС): дефект межжелудочковой перегородки, вторичный дефект межпредсердной перегородки. Легочная гипертензия: недостаточность кровообращения (НК) 2А, функциональный класс (ФК) III по Ross. Недоношенность 36 недель.

Сразу после рождения ребенок переведен в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России, выполнены удаление эмбриональных оболочек, разделение эмбриональных спаек, первичная радикальная пластика передней брюшной стенки с формированием неопупка. На фоне начала энтеральной нагрузки отмечено выраженное увеличение размеров живота. При проведении УЗИ выявлено большое количество свободной жидкости в брюшной полости. При дренировании брюшной полости получено 400 мл хилезной жидкости. Начата консервативная терапия: полное парентеральное питание, октреотид. В течение 14 дней положительной динамики не отмечалось, принято решение о назначении сиролимуса. Явления лимфореи полностью купированы на 13-е сутки на фоне терапии сиролимусом. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. Общая продолжительность курса составила 8 нед. Терапия препаратом сиролимус была отменена в связи с развитием инфекционных осложнений (артрит правого и левого коленных суставов), угнетением белого ростка крови. Концентрация сиролимуса в плазме крови на момент развития осложнений составляла 8 нг/мл. На фоне отмены препарата сиролимус, проведения антимикробной и противогрибковой терапии удалось полностью разрешить явления артрита, движения в коленных суставах восстановлены в полном объеме. При проведении контрольного УЗИ органов брюшной полости накопления свободной жидкости не отмечалось.

Пациент №5

Диагноз: ХТ. Атрезия пищевода с дистальным трахеопищеводным свищем. ВПС: правосформированное праворасположенное сердце. Подковообразная почка, каликопиелозктазия левого сегмента. Краниосиностоз. Недоношенность 36 недель.

В возрасте 2 суток жизни ребенок поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Оперирован на 5-е сутки жизни – торакоскопия, перевязка трахеопищеводного свища, наложение эзофагоэзофагоанастомоза. На 4-е послеоперационные сутки выявлены признаки ХТ. Назначена терапия октреотидом с положительной динамикой, полное парентеральное питание. Через 5 сут после начала терапии явления лимфореи купированы. Дренаж удален на 11-е послеоперационные сутки. При проведении дальнейшего обследования и лечения ребенка рецидивов не отмечалось.

Пациент №6

Диагноз: ХТ. Гидроперикард. Носитель илеостомы. Недоношенность 28 недель.

На 12-е сутки жизни в связи с явлениями кишечной непроходимости проведена лапаротомия, выведение двойной илеостомы. В возрасте 2 месяцев

4 дней ребенок поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, выполнены лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, устранение спаечной непроходимости, реконструкция стомы. В возрасте 4 месяцев поступил в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проведено закрытие илеостомы, наложение межкишечного анастомоза. На 2-е послеоперационные сутки у ребенка отмечено ухудшение состояния, выявлены признаки гидроперикарда и гидроторакса, произведена пункция плевральной полости, получено около 30 мл хилезной жидкости. Назначена консервативная терапия: энтеральная пауза, октреотид. Состояние с положительной динамикой. Плевральный дренаж удален на 5-е сутки, терапия октреотидом отменена, рецидивов не наблюдалось.

Пациент №7

Диагноз: ХП. Атрезия пищевода с дистальным и проксимальным дистальным трахеопищеводным свищем. Агенезия желчного пузыря. ВПС: дефект межжелудочковой перегородки, частичный аномальный дренаж легочных вен, НК 2А.

По месту жительства у ребенка выявлена атрезия пищевода, проведено экстренное оперативное вмешательство – правосторонняя заднебоковая торакотомия, перевязка трахеопищеводного свища, пластика пищевода «конец в конец», дренирование заднего средостения. В послеоперационном периоде после начала энтеральной нагрузки отмечалось ухудшение состояния, в связи с подозрением на несостоятельность анастомоза выполнено повторное оперативное вмешательство – гастростомия, фундопликация, интраоперационно выявлено наличие 200 мл выпота в брюшной полости. В дальнейшем отмечалось нарастание объема свободной жидкости в брюшной полости по данным УЗИ. Выполнено дренирование брюшной полости. Назначены парентеральное питание, консервативная терапия октреотидом, на этом фоне отмечена положительная динамика, уменьшение количества отделяемого по дренажу, но после повторного оперативного вмешательства – перевязки проксимального трахеопищеводного свища, реконструкции фундопликационной манжеты, гастростомии – при возобновлении энтерального кормления выявлен рецидив ХП. Назначена иммуносупрессивная терапия сиролимузом, на 14-е сутки от начала лечения отделяемого по дренажу нет. В дальнейшем рецидивов не было.

Пациент №8

Диагноз: ХП. Лимфангиома брыжейки тонкой кишки.

В возрасте 1 месяца при проведении УЗИ по месту жительства выявлено наличие многокамерного жидкостного объемного образования в брюшной полости. Выполнена диагностическая лапароскопия, выявлено наличие протяженного поражения брыжейки, множественные кисты до 3–4 см в диаметре, содержащие хилезную жидкость. В возрасте 5 месяцев в хирургическом отделении новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России выполнено оперативное вмешательство: удаление лимфангиомы брыжейки тонкой кишки, наложение энтероэнтероанастомоза. В послеоперационном периоде на фоне возобновления энтеральной нагрузки отмечено появление отделяемого хилезного характера по дренажу из брюшной полости. Энтеральная нагрузка отменена, назначен октреотид, на этом фоне отмечается уменьшение количества отделяемого из брюшной полости, дренаж удален на 9-е сутки от момента начала терапии. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Пациент №9

Диагноз: ХП. Синдром Дауна, мембрана 12-перстной кишки. ВПС: дефект межжелудочковой перегородки, добавочная верхняя полая вена в коронарный синус.

В возрасте 2 месяцев госпитализирован по месту жительства с явлениями высокой кишечной непроходимости, которые купированы консервативно. В возрасте 2 месяцев выполнена перевязка открытого артериального протока, операция Muller, суживание легочной артерии, НК 2А. В возрасте 4 месяцев госпитализирован в экстренном порядке с явлениями высокой кишечной непроходимости по месту жительства, переведен в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Выполнено оперативное вмешательство: лапаротомия, дуоденодуоденоанастомоз по Kimura, операция при незавершенном повороте кишечника. В послеоперационном периоде на фоне возобновления энтеральной нагрузки отмечено накопление жидкости в брюшной полости по данным УЗИ, выполнены пункция и дренирование брюшной полости, получено 350 мл жидкости хилезного характера. Ребенок переведен на полное парентеральное питание. Назначен октреотид. Терапия в течение 10 дней без эффекта. Решением врачебной комиссии назначен иммуносупрессивный препарат сиролимус. Дренаж удален на 8-е сутки. Выписан в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном исследовании все дети имели хирургическую патологию, что подтверждает соче-

тание пороков развития лимфатической системы с другими пороками развития, в частности требующими хирургического вмешательства.

Данные исследований об эффективности лечения октреотидом весьма противоречивы, но в настоящий момент этот метод является наиболее часто применяемым и максимально безопасным, поэтому все дети в нашем исследовании стартово получали терапию октреотидом и лишь при отсутствии улучшения клинической картины рассматривался вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии. В большинстве литературных источников терапия октреотидом считалась несостоятельной после нескольких недель применения, по нашему мнению, этот срок должен быть сокращен и при отсутствии тенденции к снижению количества отделяемого по дренажу в течение 7–10 дней следует рассматривать вопрос об изменении тактики лечения. Длительная выжидательная тактика в этом случае не имеет смысла, поскольку даже не очень значительное количество отделяемого по дренажу для ребенка раннего возраста неизбежно ведет к потерям белка, жидкости, электролитов, нарушениям свертывающей системы крови и иммунитета.

Сроки получения эффекта от терапии октреотидом в нашем исследовании сопоставимы с литературными данными и составляли от 10 до 14 дней, в среднем 11 дней.

По нашим наблюдениям средняя продолжительность терапии сиролимуcom до получения эффекта в виде отсутствия лимфорей составила 12 дней, это меньше, чем в аналогичных исследованиях иностранных авторов. Длительность курса в нашем исследовании составила от 8 до 16 нед, в аналогичном зарубежном исследовании – от 2 до 22 нед [8]. Ни в одном литературном источнике нам не встретилось рекомендаций по длительности курса иммуносупрессивной терапии, критерии возможности отмены терапии также не описаны. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

В зарубежных исследованиях есть данные о более высоких и субтерапевтических концентра-

циях, которые оказались эффективными [8], точный коридор пока не определен, в настоящий момент концентрация эмпирически экстраполирована с лечения пороков развития лимфатической системы, хотя, возможно, и более низкая концентрация будет также эффективна, поэтому в будущих исследованиях необходим контроль концентрации сиролимуcom через равные промежутки времени в целях более точного определения терапевтического коридора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показывает, что терапия сиролимуcom оказывается эффективной в сложных случаях ХП и ХТ у детей даже в периоде новорожденности. В связи с редкостью данной патологии вывод основан на небольшой серии случаев. Для подтверждения сделанных нами выводов, выработки общепринятого протокола диагностики и лечения не хватает целенаправленных многоцентровых исследований. До разработки клинических рекомендаций по терапии ХП и ХТ назначение иммуносупрессивной терапии следует рассматривать индивидуально и по решению внутренней врачебной комиссии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Gurskaya A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8663-2698>

Sulavko M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9889-6295>

Bayazitov R.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-1894>

Karnuta I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-102X>

Ekimovskaya E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5098-2266>

Nakovkin O.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5320-837X>

Akhmedova D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0902-7205>

Klepikova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7418-0837>

Khagurov R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7944-8438>

Petrova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3161-5177>

Skvortsova V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>

Литература

1. Кучеров Ю.И., Яшина Е.В., Жиркова Ю.В., Чеботаева Л.И., Москвитина Л.Н. Лечение новорожденного с хилотораксом, хилоперикардом и хилоперитонеумом. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2016; 6 (1): 95–9.
2. Albaghdady A., El-Asmar K.M., Moussa M., Abdelhay S. Surgical management of congenital chylous ascites. *An Pediatr Surg* 2018; 14 (2): 56–9. DOI: 10.1097/01.XPS.0000525972.33509.05
3. Рудакова Э.А., Ковалева О.А., Опенышева А.В., Королева М.А. Результаты лечения хилоперитонеума у новорожденного. Пермский медицинский журнал 2015; 32 (6): 78–83.
4. Кучеров Ю.И., Холоднова Н.В., Адлейба С.Р., Белая А.Л., Макарова Л.М., Овсянникова М.А. и др. Хилоперитонеум у новорожденных: этиология, патогенез, диагностика и лечение. Детская хирургия 2019; 23 (3): 139–42. DOI:10.18821/1560-9510-2019-23-3-139-142
5. Karaca S., Gemayel G., Kalangos A. Somatostatin treatment of a persistent chyloperitoneum following abdominal aortic Surgery. *J Vasc Surg* 2012; 56 (5): 1409–12. DOI:10.1016/j.jvs.2012.05.004
6. Ilaria A., Mariarosa C., Genny R., Giacomo C., Fabrizio C., Silvana G., et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (51): e8871. DOI: 10.1097/MD.00000000000008871
7. 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; 7 (3): 22–31. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-22-31
8. Киреева Н.Б., Пивиков В.Е., Новопольцев Е.А., Тумаков Н.Б., Плехарский Н.А., Бирюков Ю.П. и др. Хилоторакс и хилоперитонеум у новорожденных: сообщение о четырех случаях. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2016; 6 (4): 88–90.
9. Agarwal S., Anderson B.K., Mahajan P., Fernandes C.J., Margolin J.F., Iacobas I. Sirolimus efficacy in the treatment of critically ill infants with congenital primary chylous effusions. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69: e29510. DOI:10.1002/pbc.29510
10. Roehr Charles 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 (5): 650–7. DOI: 10.1007/s00134-006-0114-9
11. Reck-Burneo C.A., Parekh A., Velcek F.T. Is octreotide a risk factor in necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1209–10 DOI:10.1016/j.jpedsurg.2008.02.062
12. Antao B., Croaker D., Squire R. Successful management of congenital chyloperitoneum with fibrin glue. *J Pediatr Surg* 2003; 38 (11): E7–8. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.08.011
13. Parkhitko A.A., Favorova O.O., Khabibullin D.I., Anisimov V.N., Henske E.P. Kinase mTOR: regulation and role in maintenance of cellular homeostasis, tumor development, and aging. *Biochemistry (Mosc)* 2014; 79 (2): 128–43. DOI: 10.1134/S0006297914020023
14. Сафин Д.А., Романов Д.В. Использование препарата «Гемоблок» в склерозировании сосудистых мальформаций. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019; 98 (6): 201–6.