

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.09.2024
Принята к печати 04.02.2025



EDN: LTMDZV

Контактная информация:

Полев Георгий Александрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, руководитель Центра хирургии головы и шеи АО «Ильинская больница»
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: neck.masses@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-144-155

Мультимодальная терапия лимфатических мальформаций с локализацией в области шеи у детей

Г.А. Полев^{1,2}, Н.С. Грачев², Р.С. Оганесян², Е.Ю. Яременко²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²АО «Ильинская больница», Красногорск

На сегодняшний день сохраняется высокая сложность определения оптимальной тактики лечения пациентов с лимфатической мальформацией (ЛМ) внеорганной шейной локализации (ВШЛ). В рамках данного исследования проведен анализ данных 115 пациентов с ЛМ ВШЛ, перенесших хирургическое удаление и/или склеротерапию в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с мая 2012 г. по декабрь 2022 г. включительно. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Медиана катамнестического наблюдения пациентов от момента верификации корректного диагноза составила 21,4 мес (Q1; Q3; 4,4; 58,3). В ходе исследования было выявлено, что макрокистозный тип ЛМ повышает вероятность достижения полной ремиссии в 7,4 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 2,7–20,5; $p < 0,001$), наличие хирургического удаления как самостоятельного метода терапии, так и в составе комбинированной терапии – в 6,3 раза (95% ДИ 2,3–16,9; $p < 0,001$), в то время как наличие $\geq$ III стадии по классификации de Serres снижает вероятность достижения полной ремиссии в 4,0 раза (95% ДИ 1,5–10,9; $p = 0,006$), а ≤ 6 баллов по шкале CDS – в 3,2 раза (95% ДИ 1,3–8,4; $p = 0,015$). При этом стадия $\geq$ III согласно классификации de Serres повышает риск развития продолженного роста или незначительное ($< 50\%$) сокращение объема ЛМ ВШЛ в 4,2 раза (95% ДИ 1,5–11,7; $p = 0,007$). В то же время комбинированная терапия и хирургическое удаление как самостоятельная модальность повышают время дожития пациента в 7,4 раза (95% ДИ 2,0–27,8; $p = 0,003$) и 11,5 раз (95% ДИ 2,2–58,8; $p = 0,004$) соответственно. Также в ходе исследования была выявлена относительно малая частота развития малых ($n = 22$; 19,1%) и больших ($n = 9$; 7,8%) послеоперационных осложнений. На основе проведенного комплексного анализа отмечена значимая роль хирургического удаления как составной части мультимодального персонализированного лечения, предложен алгоритм определения оптимальной тактики лечения пациентов с ЛМ ВШЛ.

Ключевые слова: лимфатическая мальформация, внеорганная шейная локализация, дети, факторы риска, хирургическое лечение, классификация de Serres, шкала CDS

Полев Г.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 144–55.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-144-155

Multimodal treatment of neck lymphatic malformations in children

G.A. Polev^{1,2}, N.S. Grachev², R.S. Oganessian², E.Yu. Yaremenko²

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk

Today, choosing the optimal management of patients with neck lymphatic malformations (NLM) remains a big challenge. In our study, we analyzed data of 115 patients with NLM who had received surgery and/or sclerotherapy at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia from May 2012 to December 2022 inclusive. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia. The median follow-up time from diagnosis verification was 21.4 months (Q1; Q3; 4.4; 58.3). Macrocystic lymphatic malformations were found to increase the probability of complete remission 7.4-fold (95% confidence interval (CI) 2.7–20.5; $p < 0.001$), while surgery performed either as single-modality therapy or in combination with other treatment increased it 6.3-fold (95% CI 2.3–16.9; $p < 0.001$). Disease stage $\geq$ III as classified by de Serres decreased the probability of complete remission fourfold (95% CI 1.5–10.9; $p = 0.006$), while CDS score ≤ 6 points – 3.2 fold (95% CI 1.3–8.4; $p = 0.015$). At the same time, disease stage $\geq$ III according to de Serres increased the risk of continued growth or a small ($< 50\%$) reduction in NML volume 4.2-fold (95% CI 1.5–11.7; $p = 0.007$). Meanwhile, combined therapy and single-modality surgery increased the patients' survival time 7.4 fold (95% CI 2.0–27.8; $p = 0.003$) and 11.5 fold (95% CI 2.2–58.8; $p = 0.004$) respectively. Notably, only a relatively small number of minor ($n = 22$; 19.1%) and major ($n = 9$; 7.8%) postoperative complications were registered in our study. The results of our comprehensive analysis highlighted the importance of surgery as part of multimodal personalized treatment and laid the basis for a new algorithm for choosing the optimal management of patients with NLMs.

Key words: lymphatic malformation, neck region, children, risk factors, surgery, de Serres classification, CDS scale

Polev G.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 144–55.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-144-155

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 02.09.2024

Accepted 04.02.2025

Correspondence:

Georgy A. Polev, Cand. Med. Sci., a senior researcher at the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Director of Head and Neck Surgery Center at the Ilyinsky Hospital
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: neck.masses@yandex.ru

Лимфатическая мальформация (ЛМ) – врожденная непролиферативная мальформация лимфатических дренажных путей (ранее – лимфангиома) с низким кровотоком (slow-flow) [1–3]. Частота встречаемости ЛМ составляет от 1 на 16 000 живых новорожденных до 1 на 6000, или 5,82–6,9 случая ЛМ на 100 000 здоровых детей в отсутствие половых и расовых различий, представляя собой редкую нозологию сосудистых мальформаций [1, 4–6]. Согласно последней редакции классификации сосудистых аномалий, представленной Международным обществом по изучению сосудистых аномалий 2018 (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA), выделяют три гистологических типа простых форм ЛМ: макрокистозные (диаметр кист > 1 см), микрокистозные (диаметр кист < 1 см) и смешанного типа [7]. В качестве независимых экспертных систем возможно использование искусственных нейронных систем лучевой диагностики [8]. ЛМ, ассоциированные с иными сосудистыми мальформациями, а также синдромальные формы, при которых отмечены дополнительные симптомы, не связанные с сосудистой мальформацией, относят к сложным ЛМ [7, 9]. При наличии дополнительных симптомов необходима дифференциальная диагностика с другими врожденными патологиями [10].

Несмотря на отсутствие неопластического роста, ЛМ, развивающиеся в области головы и шеи, ассоциированы с агрессивным, часто инфильтрирующим распространением, что обуславливает высокую частоту развития осложнений и жизнеугрожающих состояний, значительных косметических дефектов и технических сложностей лечения ЛМ [6, 11–13].

Наиболее современные систематические обзоры литературы, освещающие сравнение безопасности и эффективности таких методов лечения ЛМ головы и шеи, как хирургическое удаление, склеротерапия, комбинированный метод (склеротерапия и хирургия), и показания к ним, опубликованы преимущественно в 2024 г. [14–16], также выпущены систематические обзоры, посвященные применению сиролимуза (ингибитор mTOR, а также подавляет ответ на интерлейкин-2) [17–20]. Однако сами авторы отмечают неизбежный недостаток данных обзоров литературы и метаанализов: каждый из них преимущественно построен на основе небольших выборочных совокупностей и сериях случаев, которые, как правило, освещают только один из изучаемых методов лечения ЛМ головы и шеи. Открытым также остается вопрос о возможности активного динамического наблюдения в отсутствие инвазивного лечения ввиду разнящихся данных касательно спонтанной инволюции ЛМ головы и шеи и отсутствия крупных исследований по данной теме [15, 21–24].

Так, в условиях отсутствия широко принятых стандартизированных подходов к терапии ЛМ у детей с локализацией в области головы и шеи, включая первично внеорганную шейную локализацию (ВШЛ), проблема оптимизации лечения данной группы пациентов обладает высокой актуальностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование является ретроспективным выборочным проверяющим, с неслучайным методом включения пациентов и количественной методологией описания данных [25]. Катамнестические данные пациентов собирались динамически путем телефонного опроса, заполнения анкет-опросников, а также очного посещения пациентами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При подготовке данной статьи были проанализированы такие данные, как демографические (период жизни пациента на момент дебюта заболевания, возраст на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, пол), стратификация ЛМ согласно гистологическому типу (микро-, макрокистозные и смешанные), стадия согласно классификации de Serres [26, 27], наличие хирургического вмешательства по месту жительства, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и на момент последнего наблюдения (объем мальформации, анатомо-топографические особенности). Эффективность лечения определялась согласно оценке функционального состояния пациента по шкале CDS (Cologne Disease Score), выделяющей функциональное состояние средней тяжести (7–10 баллов), тяжелое (4–6 баллов) и крайне тяжелое (0–3 балла) [27, 28], а также по величине сокращения объема опухоли (полная ремиссия, частичный ответ, незначительные изменения и/или продолженный рост). В качестве полной ремиссии принимали абсолютное отсутствие изменений согласно данным визуализации, в качестве частичного ответа – объем удаления $\geq 50\%$, в качестве незначительных изменений – сокращение объема мальформации на 1–49%. Безопасность проводимого лечения оценивали с помощью анализа периоперационных осложнений и интраоперационных критических инцидентов.

В качестве критериев отбора участников исследования выступали следующие: возраст пациента менее 18 лет на момент госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с мая 2012 г. по декабрь 2022 г. включительно; верифицированный диагноз «простая ЛМ»; первичная ВШЛ мальформации.

В качестве критериев не включения принимали отсутствие хирургического лечения в объеме удаления мальформации или склерозирования при наличии показаний к его проведению в указанном объеме, а также длительность катamnестического наблюдения менее 3 мес после оперативного вмешательства в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В случае отказа пациента от участия в исследовании, а также в отсутствие ключевой информации, необходимой для оценки эффективности проводимого лечения, пациент исключался из исследования.

Статистический анализ

Во всех случаях проводилась комплексная проверка соблюдения необходимых условий применения статистических критериев. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05, по показаниям применялась поправка Бонферрони, критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, двусторонний критерий Фридмана, критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ, ROC-анализ, регрессионный анализ Кокса с зависящими от времени предикторами. Применялся статистический пакет IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были проанализированы данные 115 пациентов (50 девочек и 65 мальчиков) с ЛМ ВШЛ, которые перенесли хирургическое лечение и/или склеротерапию в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с мая 2012 г. по декабрь 2022 г. включительно. Медиана катamnестического наблюдения пациентов от момента верификации корректного диагноза составила 21,4 (Q1; Q3; 4,4; 58,3) мес. Медиана возраста на момент инициальной находки мальформации составила 2,0 (0,0; 726,0) суток жизни: пренатальная диагностика была представлена в 17,4% ($n = 20$) случаев. Медиана возраста пациентов на момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева составила 2,1 (0,4; 5,5) года. Склеротерапия, примененная у 81 (70,4%) пациента, была наиболее часто используемой модальностью хирургического лечения. Мальформации были преимущественно макрокистозные ($n = 52$; 45,2%) и смешанные ($n = 48$; 41,7%). Более подробно данные пациентов и топографо-анатомические особенности ЛМ ВШЛ представлены в таблице 1. В предшествующей статье были также оценены данные пациентов и анатомо-топографические особенности мальформаций в зависимости от гистологического типа [27].

Так, согласно данным, приведенным в таблице 1, отсутствовали статистически значимые различия

Таблица 1
Сравнительный анализ первичных данных пациентов в зависимости от вида терапии
Table 1
A comparison of primary patient data in accordance with the type of treatment

Изучаемый признак Feature of interest	Выборочная совокупность (<i>n</i> = 115) The study sample (<i>n</i> = 115)	Склеротерапия (<i>n</i> = 60) Sclerotherapy (<i>n</i> = 60)	Комбинированная терапия (<i>n</i> = 21) Combined therapy (<i>n</i> = 21)	Хирургия (<i>n</i> = 34) Surgery (<i>n</i> = 34)	Результаты статистического анализа Statistical analysis results	
1	2	3	4	5	6	7
Период дебюта, <i>n</i> (%) Disease onset, <i>n</i> (%)	Пренатальный Prenatal period	20 (17,4)	9 (15,0)	6 (28,6)	5 (14,7)	$\chi^2(6) = 3,389$ $p = 0,759$
	Неонатальный (0–28 суток) Neonatal period (Days 0–28)	41 (35,7)	23 (38,3)	7 (33,3)	11 (32,4)	
	От 1 месяца до 1 года 1 month to 1 year old	13 (11,3)	8 (13,3)	2 (9,5)	3 (8,8)	
	Старше 1 года Over 1 year old	41 (35,7)	20 (33,3)	6 (28,6)	15 (44,1)	
Пол, <i>n</i> (%) Gender, <i>n</i> (%)	Мужской пол Male	65 (56,5)	39 (65,0)	12 (57,1)	20 (58,8)	$\chi^2(2) = 5,016$ $p = 0,081$
	Женский пол Female	50 (43,5)	21 (35,0)	9 (42,9)	14 (41,2)	
Возраст на момент первичной госпитализации в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, годы. Me (Q1; Q3; min–max) Age at the time of the first admission to the D. Rogachev NMRCPHOI, years, Me (Q1; Q3; min–max)		2,1 (0,4; 5,5; 0,1–17,7)	2,0 (0,3; 5,4; 0,1–17,4)	2,1 (0,5; 5,4; 0,2–17,2)	2,3 (0,5; 6,5; 0,1–16,6)	H = 0,678 $p = 0,713$

1	2	3	4	5	6	7
Тип ЛМ, n (%) Lymphatic malformation (LM) type, n (%)	Микрокистозный (< 1 см) Microcystic (< 1 cm)	15 (13,0)	6 (10,0)	4 (19,0)	5 (14,7)	$\chi^2(4) = 2,739$ $p = 0,602$
	Смешанный Mixed	48 (41,7)	29 (48,3)	7 (33,3)	12 (35,3)	
	Макрокистозный (> 1 см) Macrocystic (> 1 cm)	52 (45,2)	25 (41,7)	10 (47,6)	17 (50,0)	
	I	22 (19,8)	9 (15,8)	2 (9,5)	11 (32,4)	
Стадия по классификации de Serres*, n (%) Disease stage according to the de Serres classification*, n (%)	II	36 (32,4)	21 (36,8)	8 (38,1)	7 (20,6)	$\chi^2(6) = 4,793$ $p = 0,254$
	III	37 (33,3)	20 (35,1)	6 (28,6)	11 (32,4)	
	V	16 (14,4)	7 (12,3)	5 (23,8)	5 (14,7)	
	III–V стадия по классификации de Serres, n (%) Disease stage III–V according to de Serres, n (%)	57 (49,6)	30 (50,0)	11 (52,4)	16 (47,1)	
Выход ЛМ за пределы шеи, n (%) LM extension outside the neck region, n (%)		79 (68,7)	24 (50,0)	45 (83,3)	11 (84,6)	$\chi^2(2) = 4,058$ $p = 0,131$
Значение по шкале CDS до лечения в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, баллы, Me (Q1; Q3; min–max) CDS score before treatment at the D. Rogachev NMRCРНОI, points, Me (Q1; Q3; min–max)		7,0 (5,0; 7,0; 0,0–9,0)	6,0 (5,0; 7,0; 0,0–7,0)	6,0 (3,0; 7,0; 0,0–7,0)	7,0 (5,8; 7,0; 1,0–9,0)	H = 5,188 $p = 0,075$
Интерпретация по шкале CDS до операции и/или склерозирования, n (%) CDS score interpretation before surgery and/or sclerotherapy, n (%)	Средняя тяжесть Fair condition	57 (49,6)	28 (46,7)	8 (38,1)	21 (61,8)	$\chi^2(4) = 7,105$ $p = 0,130$
	Тяжелое состояние Severe condition	47 (40,9)	28 (46,7)	8 (38,1)	11 (32,4)	
	Очень тяжелое состояние Critical condition	11 (9,6)	4 (6,7)	5 (23,8)	2 (5,9)	
Наличие хирургического вмешательства по месту жительства, n (%) Surgery at place of residence, n (%)		32 (27,8)	8 (13,3)	7 (33,3)	7 (20,6)	$\chi^2(2) = 3,836$ $p = 0,147$
Предоперационный объем ЛМ по данным МРТ при первичном поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, см ³ , Me (Q1; Q3; min–max) Preoperative LM volume as determined by magnetic resonance imaging (MRI) at the first admission to the D. Rogachev NMRCРНОI, cm ³ , Me (Q1; Q3; min–max)		79,9 (31,4; 166,8; 1,9–1973,0)	72,2 (26,5; 156,0; 3,7–693,0)	188,0 (101,7; 576,5; 9,0–1973,0)	58,5 (31,0; 129,0; 1,9–1417,0)	H = 11,834; $p = 0,003$ $U_{(C-X)} = 265,000$; $p = 0,001$ $U_{(C-X)} = 691,500$; $p = 0,807$ $U_{(K-X)} = 136,500$; $p = 0,004$
Количество хирургических вмешательств в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Me (Q1; Q3; min–max) The number of surgeries performed at the D. Rogachev NMRCРНОI, Me (Q1; Q3; min–max)		2,0 (1,0; 3,0; 1,0–13,0)	2,0 (1,0; 3,0; 1,0–8,0)	3,0 (2,0; 7,0; 2,0–13,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0–9,0)	H = 29,234; $p < 0,001$ $U_{(C-X)} = 300,000$; $p < 0,001$ $U_{(C-X)} = 666,500$; $p = 0,003$ $U_{(K-X)} = 78,500$; $p < 0,001$
Количество попыток склеротерапии у одного пациента, Me (Q1; Q3; min–max) The number of attempts at sclerotherapy per patient, Me (Q1; Q3; min–max)	Блеомисцин Bleomycin	1,0 (1,0; 2,0; 1,0–7,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0–5,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0–7,0)		$U_{(C-K)} = 160,000$; $p = 0,750$
	Доксициклин Doxycycline	1,0 (1,0; 2,0; 1,0–4,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0–4,0)	1,0 (1,0; 1,0; 1,0–1,0)	Нет None	$U_{(C-X)} = 11,000$; $p = 0,423$
	Писибанил Pisibanol	2,0 (1,0; 3,0; 1,0–6,0)	3,0 (2,0; 3,0; 1,0–5,0)	2,0 (1,0; 4,0; 1,0–6,0)		$U_{(C-X)} = 39,500$; $p = 0,255$
	Этоксисклерол Etosclerol	1,0 (1,0; 2,0; 1,0–3,0)	1,0 (1,0; 2,0; 1,0–2,0)	1,0 (1,0; 3,0; 1,0–3,0)		$U_{(C-K)} = 7,500$; $p = 0,850$

Примечание. * – также были отмечены 3 (5%) случая IV стадии (бilateral супрахиоидальное расположение) в группе склеротерапии и 1 случай бilateral супрахиоидального расположения, который был отнесен к V стадии в группе комбинированной терапии. С – склеротерапия; Х – хирургия; К – комбинированная терапия.
Notes. * – there were also 3 cases (5%) of disease stage IV (bilateral suprahyoid location) in the sclerotherapy group as well as 1 case of bilateral suprahyoid location in the sclerotherapy group as well as 1 case of bilateral suprahyoid location in the sclerotherapy group. C – sclerotherapy; X – surgery; K – combined therapy.

первичных данных за исключением объема мальформации согласно данным МРТ перед первым хирургическим вмешательством в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: статистически и клинически значимо наиболее высокий объем мальформации был представлен в группе комбинированной терапии по сравнению с группами склеротерапии и хирургии (медиана 188,0 см³ против 72,2 см³ и 58,5 см³ соответственно).

Анализ количества выполненных хирургических вмешательств в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявил, что наибольшее их число представлено в группе комбинированного лечения, при котором медиана составила 3 (2; 7), наименьшее – в группе хирургии в отсутствие склеротерапии, в которой медиана составила 1 (1; 2) (H = 29,234; p < 0,001). Отсутствие статистически значимых различий первичных данных позволяет провести сравнительный межгрупповой анализ исходов лечения и периоперационных осложнений у пациентов с ЛМ ВШЛ. Результаты данного анализа представлены в таблице 2.

Согласно данным, представленным в таблице 2, наиболее длительный период катамнестического наблюдения (от верификации диагноза и от первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) представлен в группе комбинированной терапии (медиана 48,1 мес и 37,6 мес соответственно), наиболее короткий – в группе хирургии (8,1 мес и 3,5 мес соответственно), что также свидетельствует о потенциально более затяжной продолжительности терапии в случае наличия склеротерапии. При оценке оптимальности хирургического вмешательства выявлено, что оптимальная (1 операция; n = 48; 41,7%) и приемлемая (2–5 операций; n = 54; 47,0%) эффективность терапии были представлены значительно чаще, чем субоптимальная (> 5 операций; n = 13; 11,3%). При этом в случае хирургического удаления значимо чаще требовалось однократное оперативное вмешательство, чем в случае склеротерапии ($\chi^2(4) = 41,404$; p < 0,001).

Разница между объемом ЛМ до инициальной операции в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и на момент последнего наблюдения оказалась статистически значимой (Z = -6,981; p < 0,001). Только в группе склеротерапии отмечалось наличие продолженного роста (n = 11; 18,3%), в то время как полная ремиссия статистически значимо чаще была достигнута в группе хирургии по сравнению со склеротерапией и комбинированной терапией ($\chi^2(4) = 30,026$; p < 0,001): 27 (79,4%) против 16 (26,7%) и 6 (28,6%) соответственно. Кроме того, полная ремиссия чаще достигалась при макрокистозном (n = 33; 63,5%), а частичный ответ – при микроки-

Таблица 2
Сравнительный анализ эффективности и периоперационной безопасности пациентов с ЛМ ВШЛ в зависимости от вида терапии
Table 2
A comparison of efficacy and perioperative safety of the patients with neck LM (NLM) according to the type of treatment

Изучаемый признак Feature of interest	Выборочная совокупность (n = 115) The study sample (n = 115)						
	1	2	3	4	5	6	7
Длительность катамнестического наблюдения от верификации диагноза, мес Follow-up time from diagnosis verification, months			21,4 (4,4; 58,3; 3,0–204,2)	20,3 (4,9; 43,5; 3,1–129,5)	48,1 (22,1; 103,7; 3,1–176,9)	8,1 (3,6; 33,8; 3,0–204,2)	H = 11,024; p = 0,004 U _(c-x) = 368,500; p = 0,005 U _(c-x) = 1445,000; p = 0,181 U _(k-x) = 189,500; p = 0,004
Длительность катамнестического наблюдения от первой госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, мес Follow-up time from the first admission to the D. Rogachev NMRCPHOI, months			14,8 (3,4; 40,4; 3,0–135,0)	14,7 (3,3; 37,2; 3,0–127,7)	37,6 (14,2; 75,9; 5,5–135,0)	3,5 (3,4; 20,9; 3,2–107,9)	H = 12,037; p = 0,002 U _(c-x) = 364,000; p = 0,004 U _(c-x) = 940,500; p = 0,529 U _(k-x) = 154,500; p < 0,001

Объем ЛМ по данным МРТ при последнем наблюдении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, см ³ , Me (Q1; Q3; min-max) LM volume as determined by MRI at the last follow-up at the D. Rogachev NMRCРНОI, cm ³ , Me (Q1; Q3; min-max)		3,0 (0,0; 51,0; 0,0–1897,0)	10,7 (0,5; 112,0; 0,0–498,0)	12,5 (0,0; 127,6; 0,0–1897,0)	0,0 (0,0; 0,5; 0,0–142,0)	H = 22,802; p < 0,001 U _(A-B) = 431,500; p = 0,796 U _(A-B) = 294,500; p < 0,001 U _(B-B) = 144,000; p = 0,002
	1 операция (оптимальная эффективность) 1 surgery (optimal efficacy)	48 (41,7)	23 (38,3)	Нет No	25 (73,5)	
	2–5 операций (приемлемая эффективность) 2–5 surgeries (acceptable efficacy)	54 (47,0)	33 (55,0)	14 (66,7)	7 (20,6)	
	> 5 операций (субоптимальная эффективность) > 5 surgeries (suboptimal efficacy)	13 (11,3)	4 (6,7)	7 (33,3)	2 (5,9)	
	Полная ремиссия Complete remission	49 (42,6)	16 (26,7)	6 (28,6)	27 (79,4)	
Исход лечения, n (%) Treatment outcome, n (%)	Частичный ответ Partial remission	43 (37,4)	26 (43,3)	12 (57,1)	5 (14,7)	χ²(4) = 30,026 p < 0,001
	Отсутствие ответа/ продолженный рост* No response/continued growth*	23 (20,0)	18 (30,0)	3 (14,3)	2 (5,9)	
Наличие интраоперационного критического инцидента, n (%) Intraoperative critical event, n (%)		4 (3,5)	Нет No	2 (9,5)	2 (5,9)	Расчет не требуется Does not need to be calculated
Интраоперационные осложнения. II степень согласно Classintra, n (%) Intraoperative adverse events, Classintra grade II, n (%)		5 (4,4)	Нет No	2 (9,5)	3 (8,8)	Расчет не требуется Does not need to be calculated
Наличие интраоперационной или ранней послеоперационной гемотрансфузии, n (%) Intraoperative or early postoperative blood transfusion, n (%)		13 (11,3)	Нет No	6 (28,6)	7 (20,6)	Расчет не требуется Does not need to be calculated
Послеоперационные осложнения, n (%) Postoperative complications, n (%)	Отсутствуют No	84 (73,0)	53 (88,3)	9 (42,9)	22 (64,7)	χ²(2) = 17,991 p < 0,001
	Присутствуют Yes	31 (27,0)	7 (11,7)	12 (57,1)	12 (35,3)	
Осложнения согласно Clavien–Dindo, n (%) Complications as per the Clavien–Dindo classification, n (%)	Отсутствуют None	84 (73,0)	53 (88,3)	9 (42,9)	22 (64,7)	Расчет не требуется Does not need to be calculated
	Малые Minor	22 (19,1)	7 (11,7)	8 (38,1)	7 (20,6)	
	Большие Major	9 (7,8)	Нет No	4 (19,0)	5 (14,7)	
Значение по шкале CDS на момент последнего наблюдения в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, баллы, Me (Q1; Q3; min-max) CDS score at the last follow-up at the D. Rogachev NMRCРНОI, points, Me (Q1; Q3; min-max)		9,0 (7,0; 10,0; 1,0–10,0)	8,5 (7,0; 10,0; 1,0–10,0)	7,0 (3,0; 10,0; 2,0–10,0)	10,0 (8,0; 10,0; 2,0–10,0)	H = 9,784; p = 0,008 U _(A-B) = 487,500; p = 0,111 U _(A-B) = 735,000; p = 0,016 U _(B-B) = 215,000; p = 0,006
	Средняя тяжесть Fair condition	94 (81,7)	52 (86,7)	12 (57,1)	30 (88,2)	
	Тяжелое состояние Severe condition	11 (9,6)	6 (10,0)	3 (14,3)	2 (5,9)	
Интерпретация по шкале CDS на момент последнего наблюдения, n (%) CDS score interpretation at the last follow-up, n (%)	Очень тяжелое состояние Critical condition	10 (8,7)	2 (3,3)	6 (28,6)	2 (5,9)	χ²(4) = 11,956 p = 0,018

Примечание. * – продолженный рост на момент последнего наблюдения был отмечен только в группе склеротерапии (n = 11).
Notes. * – at the last follow-up, continued growth was registered in the sclerotherapy group (n = 11) only.

стозном ($n = 8$; 53,3%) и смешанном ($n = 22$; 45,8%) типах ЛМ ВШЛ ($\chi^2(4) = 12,532$; $p = 0,001$). Наиболее значимые прогностические модели достижения полной ремиссии представлены в таблице 3.

Частота развития осложнений составила 31 (27,0%) случай, из них в 21 (67,7%) случае отмечены осложнения, стратифицированные как I стадия согласно классификации Clavien–Dindo: субфебрильная лихорадка ($n = 5$; 4,3%), незначительный отек ($n = 2$; 1,7%), болевой синдром ($n = 2$; 1,7%), которые можно отнести к побочному эффекту введения склерозанта. Также отмечались синдром Горнера ($n = 3$; 2,6%), плексопатия шейного сплетения ($n = 1$; 0,9%), парез мандибулярной ветви лицевого нерва ($n = 5$; 4,3%), гематома в послеоперационной области ($n = 3$; 2,6%). Случай пневмонии ($n = 1$; 0,9%) отнесен ко II стадии по классификации Clavien–Dindo. В качестве больших осложнений (III–V стадия по классификации Clavien–Dindo) выявлены свищ подчелюстной области с прорезыванием металлоконструкции ($n = 1$; 0,9%), длительная лимфоррея ($n = 2$; 1,7%), рубцовая деформация языка

($n = 1$; 0,9%), нарастание дыхательной недостаточности при невозможности интубации ($n = 2$; 1,7%), потребовавшие повторного хирургического вмешательства или постановки трахеостомы, а также геморрагический синдром ($n = 1$; 0,9%) и 2 (1,7%) эпизода гипоксии (вследствие аспирации слюны и смещения трахеостомической трубки).

Согласно данным, представленным в таблице 3, гистологический тип ЛМ, стадия по классификации de Serres, функциональное состояние пациента по шкале CDS на момент госпитализации и наличие оперативного вмешательства значимо влияют на достижение полной ремиссии при хирургическом лечении ЛМ ВШЛ. Иные переменные, характеризующие демографические данные (пол, возраст, наличие хирургического вмешательства в анамнезе), анатомо-топографические (выход ЛМ за пределы шеи, объем ЛМ и проч.) не оказывали статистически значимого влияния на исход лечения и были исключены из прогностической модели согласно критерию шагового отбора исключения из модели при значении вероятности переменной $\leq 0,01$.

Таблица 3

Наиболее значимые прогностические модели достижения полной ремиссии при хирургическом лечении ЛМ ВШЛ

Table 3

The most important prognostic models for achieving complete remission following surgical treatment of NLM

Исзучаемая переменная Variable of interest	B (SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B) 95% CI for Exp(B)		p
			Нижний Lower	Верхний Upper	
Модель 1 Model 1					
Константа The constant	1,292 (1,747)	3,640	–	–	0,459
Смешанный тип Mixed LM	–2,250 (0,975)	0,105	0,016	0,712	0,021
Микрокистозный тип Microcystic LM	–2,896 (0,796)	0,055	0,012	0,263	< 0,001
II стадия по классификации de Serres de Serres stage II	–0,089 (0,888)	0,915	0,161	5,211	0,920
III стадия по классификации de Serres de Serres stage III	–1,643 (0,835)	0,193	0,038	0,993	0,049
V стадия по классификации de Serres de Serres stage V	–3,246 (1,430)	0,039	0,002	0,642	0,023
Шкала CDS, баллы CDS score, points	0,568 (0,262)	1,765	1,056	2,949	0,030
Комбинированная терапия Combined therapy	–3,866 (0,926)	0,021	0,003	0,129	< 0,001
Склеротерапия Sclerotherapy	–3,257 (0,979)	0,038	0,006	0,262	0,001
Модель 2 Model 2					
Константа The constant	–1,011 (0,480)	0,364	–	–	0,035
Макрокистозный тип Macrocystic LM	2,010 (0,515)	7,462	2,718	20,486	< 0,001
Наличие хирургического удаления* Surgery*	1,832 (0,508)	6,246	2,310	16,891	< 0,001
≥ III стадия по классификации de Serres de Serres stage ≥ III	–1,389 (0,510)	0,249	0,092	0,677	0,006
≤ 6 баллов по шкале CDS CDS score ≤ 6 points	–1,179 (0,484)	0,308	0,119	0,795	0,015

Примечание. Модель 1: $R^2 = 0,738$ (Hosmer & Lemeshow), 0,471 (Cox & Snell), 0,632 (Nagelkerke); $\chi^2 71,399$; $p < 0,001$. Метод ввода переменных – Backward LR. Модель 2: * – хирургическое удаление как самостоятельный метод терапии или в составе комбинированной терапии; $R^2 = 0,737$ (Hosmer & Lemeshow), 0,337 (Cox & Snell), 0,452 (Nagelkerke); $\chi^2 47,238$; $p < 0,001$. Метод ввода переменных – Backward LR.
Notes. Model 1: $R^2 = 0,738$ (Hosmer & Lemeshow), 0,471 (Cox & Snell), 0,632 (Nagelkerke); $\chi^2 71,399$; $p < 0,001$. Variable input method – Backward LR. Model 2: * – surgery as a single-modality therapy or as part of combined therapy; $R^2 = 0,737$ (Hosmer & Lemeshow), 0,337 (Cox & Snell), 0,452 (Nagelkerke); $\chi^2 47,238$; $p < 0,001$. Variable input method – Backward LR. CI – confidence interval.

Так, макрокистозный тип ЛМ повышает вероятность достижения полной ремиссии в 7,4 раза (95% ДИ 2,7–20,5; $p < 0,001$), наличие хирургического удаления как самостоятельного метода терапии, так и в составе комбинированной терапии – в 6,3 раза (95% ДИ 2,3–16,9; $p < 0,001$), в то время как наличие $\geq$ III стадии по классификации de Serres снижает вероятность достижения полной ремиссии в 4,0 раза (95% ДИ 1,5–10,9; $p = 0,006$), а ≤ 6 баллов по шкале CDS – в 3,2 раза (95% ДИ 1,3–8,4; $p = 0,015$).

При сравнительном анализе представленных прогностических моделей отсутствовали статистически значимые различия ($Z = 1,313$; $p = 0,189$). Графическое описание проведенного ROC-анализа представлено на рисунке 1. Информационная способность моделей 1 и 2 в целях прогнозирования вероятности достижения полной ремиссии составляет 84,0% (SE 4,1; 95% ДИ 75,9–92,1; $p < 0,001$) и 76,0% (SE 4,5; 95% ДИ 67,1–84,8; $p < 0,001$) соответственно.

Рисунок 1
Результаты графического сравнения качества моделей 1 и 2 путем построения ROC-кривых

Figure 1
A visual comparison of the quality of models 1 and 2 by using ROC curves

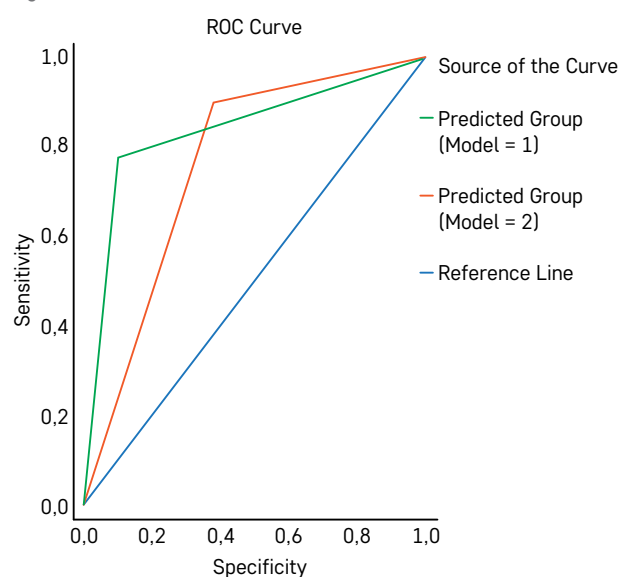


Таблица 4
Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки (ККТ)

Table 4
The results of a multivariate Cox regression analysis for the assessment of risk factors for the development of a composite endpoint (CE)

Изучаемая переменная Variable of interest	B (SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B) 95% CI for Exp(B)		p
			Нижний Lower	Верхний Upper	
$\geq$ III стадия по классификации de Serres de Serres stage $\geq$ III	1,429 (0,526)	4,176	1,490	11,701	0,007
Комбинированная терапия Combined therapy	–1,998 (0,674)	0,136	0,036	0,509	0,003
Хирургия Surgery	–2,443 (0,840)	0,087	0,017	0,451	0,004

Примечание. ККТ – незначительные изменения объема ЛМ ($< 50\%$) или наличие продолженного роста; $\chi^2 25,386$; $p < 0,001$. Метод ввода переменных – Backward LR.

Notes. CE – minor changes in LM volume ($< 50\%$) or continued growth; $\chi^2 25,386$; $p < 0,001$. Variable input method – Backward LR.

Таким образом, обе модели могут быть рекомендованы к применению в клинической практике.

Согласно данным, представленным в таблице 4 и на рисунке 2, наиболее благоприятным исходом лечения обладают пациенты со стадией $\leq$ III согласно классификации de Serres и наличием хирургического удаления как одной из модальностей терапии или самостоятельного метода лечения. Так, стадия $\geq$ III согласно классификации de Serres повышает риск развития продолженного роста или незначительное ($< 50\%$) сокращение объема ЛМ ВШЛ в 4,2 раза (95% ДИ 1,5–11,7; $p = 0,007$). В то же время комбинированная терапия и хирургическое удаление как самостоятельная модальность повышают время дожития пациента в 7,4 раза (95% ДИ 2,0–27,8; $p = 0,003$) и 11,5 раз (95% ДИ 2,2–58,8; $p = 0,004$) соответственно. Важно отметить, что переменные, характеризующие функциональное состояние пациента согласно шкале CDS, на момент первичного поступления в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и гистологический тип мальформации были исключены из регрессионной модели Кокса согласно критерию шагового отбора исключения из модели. Данная модель предсказания риска развития продолженного роста ЛМ ВШЛ или незначительного сокращения ее объема может быть рекомендована для применения в клинической практике.

На основе проведенного комплексного анализа данных и обзора литературы разработан алгоритм выбора оптимальной тактики хирургического лечения ЛМ ВШЛ у детей, представленный на рисунке 3.

Согласно данному алгоритму при больших или симптоматических мальформациях очень важно определить тип поражения: макрокистозное, микрокистозное или смешанное и резектабельность мальформации в отсутствие калечащей операции.

Локализованные формы преимущественно лечатся склеротерапией или хирургическим вмешательством, в зависимости от расположения поражения и его распространения относительно жизненно важных анатомических структур. Обширные пора-

Рисунок 2

Кумулятивная выживаемость (вероятность, что ККТ не случится) (А) и кумулятивный риск развития ККТ в течение периода наблюдения (Б) в зависимости от метода терапии ($p < 0,001$)

Figure 2

The cumulative survival (the probability that CE will not be observed) (A) and the cumulative risk of CE development during the follow-up period (B) according to the treatment approach ($p < 0.001$)

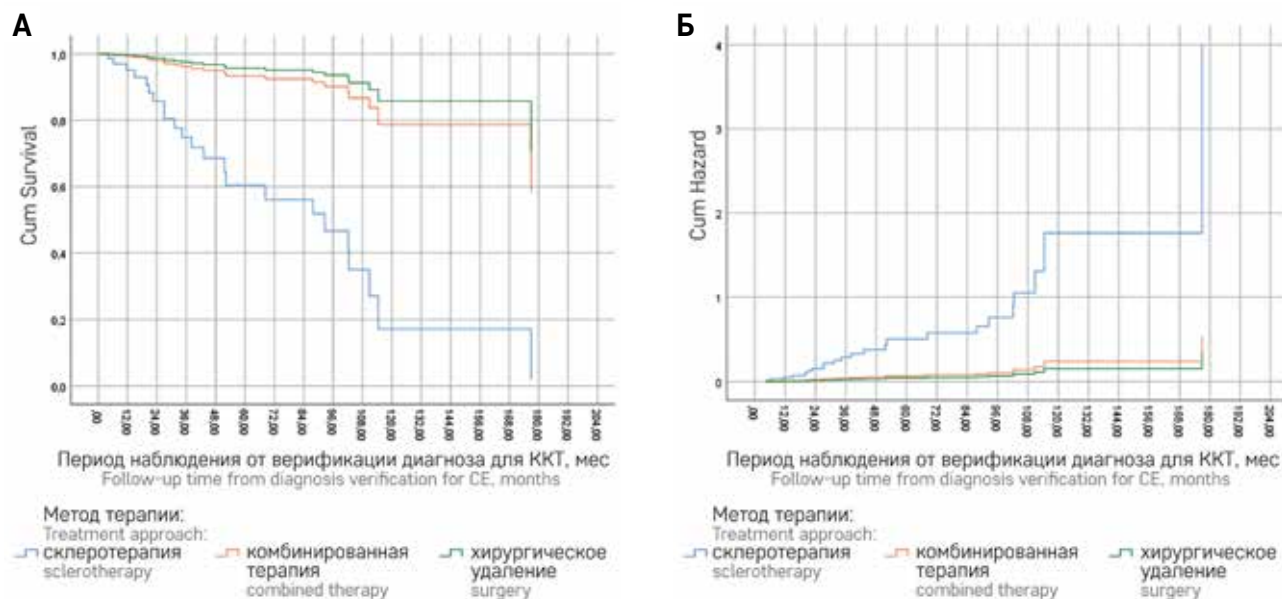
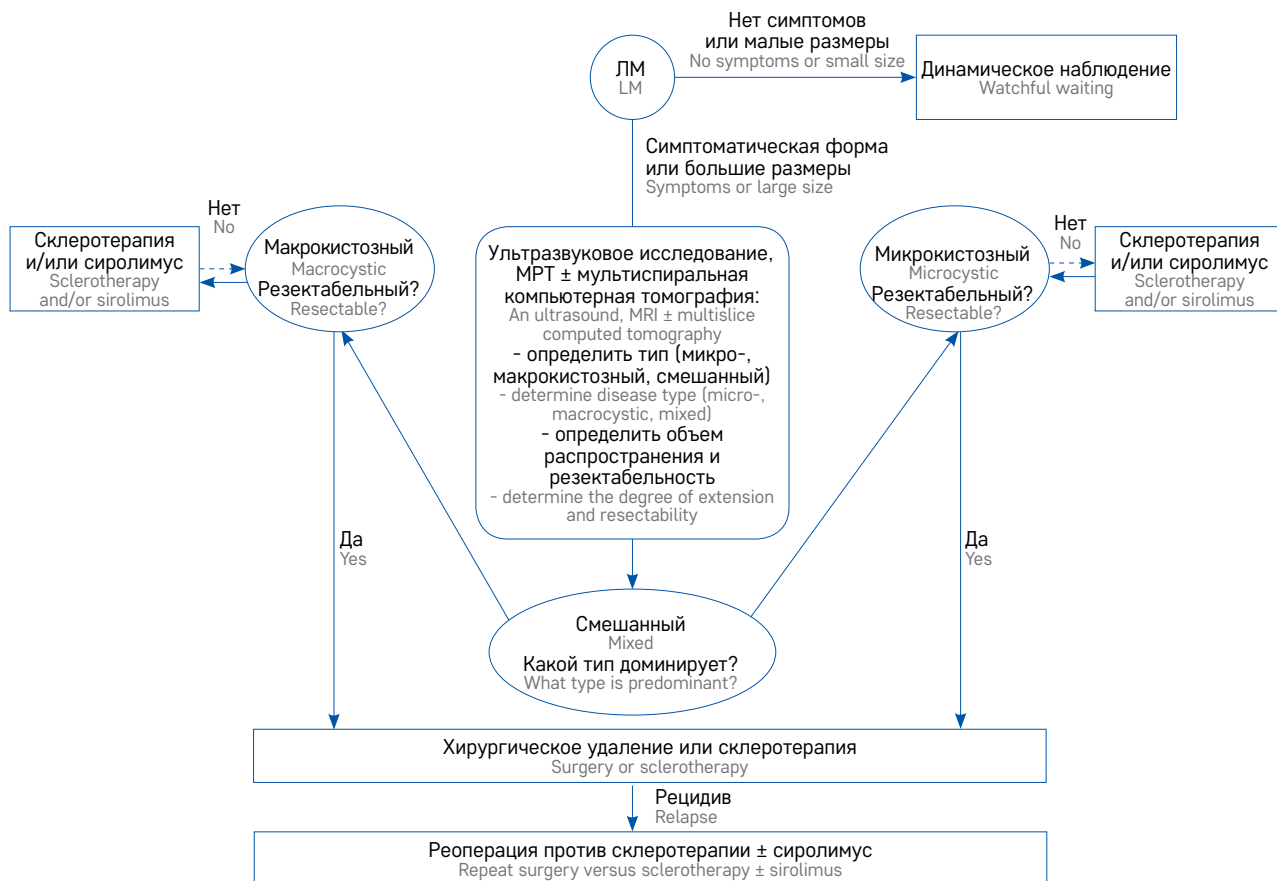


Рисунок 3

Алгоритм определения оптимальной тактики хирургического лечения пациентов с ЛМ ВШЛ

Figure 3

An algorithm for choosing the optimal surgical management of patients with NLM



жения часто не поддаются одноэтапной полной хирургической резекции, и следует рассмотреть возможность первичного выполнения склеротерапии и медикаментозного лечения (сиролимус).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного исследования был выполнен сравнительный анализ исходов лечения ЛМ ВШЛ в зависимости от применяемой модальности лечения: склеротерапия, хирургическое удаление и комбинированное лечение. По результатам оценки было выявлено, что наличие хирургического удаления как самостоятельного метода лечения (в 7,4 раза; 95% ДИ 2,0–27,8; $p = 0,003$), так и в составе комбинированной терапии (в 11,5 раз; 95% ДИ 2,2–58,8; $p = 0,004$) снижает риск незначительного (< 50%) сокращения объема ЛМ ВШЛ или развития продолженного роста, а также повышает вероятность достижения полной ремиссии (в 6,3 раза; 95% ДИ 2,3–16,9; $p < 0,001$). При этом в подавляющем количестве случаев при хирургическом удалении ЛМ терапия была признана оптимальной ($n = 25$; 73,5%), в то время как при склеротерапии в 37 (66,7%) случаях потребовалось более одной попытки. Представленные данные касательно оптимальности количества попыток хирургического вмешательства сопоставимы с данными литературы [14, 29], однако в метаанализе J.L.A Embrechts и соавт. [15] величина сокращения объема ЛМ не зависела от метода лечения.

Частота развития послеоперационных осложнений составила 31 (27,0%) случай, включая 9 (7,8%) случаев развития побочных явлений введения склерозанта. Данный показатель является относительно низким при сравнении с данными литературы [14–16, 29–33]. Кроме того, отсутствовали случаи летального исхода. Касательно соотношения видов осложнений, согласно данным литературы, нейропатия лицевого нерва и плексопатия отмечаются чаще при наличии хирургического удаления ЛМ, что также нашло подтверждение в текущем исследовании [34]. Однако важно отметить, что агрессивный рост ЛМ отразился на инициальных симптомах пациентов: у 11 (9,6%) на инициальном этапе были отмечены неврологические нарушения, включая задержку развития. При этом исключить отставание мимических проб было затруднено у ряда пациентов вследствие возраста и наличия объемного/гигантского образования, деформирующего зону интереса.

Дискутабельным остается вопрос прогностической ценности классификации de Serres относительно предсказания исхода хирургического вмешательства [15, 35]. В текущем исследовании данный параметр был включен в прогностические модели предсказания повышения вероятности достижения полной ремиссии и продолжительности дожития в отсутствие рецидива или незначительного

сокращения объема мальформации ВШЛ. В качестве критики данной классификации выступает то, что она не учитывает наличие или отсутствие распространения ЛМ в область средостения [15]. Однако в текущем исследовании выход мальформации за пределы области шеи не являлся прогностическим фактором снижения радикальности проведенного лечения: данный параметр исключался из прогностических моделей согласно критерию шагового отбора исключения из модели при значении вероятности переменной $\leq 0,01$. В качестве прогностически значимых критериев, влияющих на вероятность достижения полной ремиссии, выступали тип мальформации ($p < 0,001$), стадия по классификации de Serres ($p = 0,006$), функциональное состояние пациента согласно шкале CDS ($p = 0,015$), а также наличие хирургического удаления ($p < 0,001$), что находит свое подтверждение, согласно данным литературы [14, 15].

Таким образом, несмотря на то что предпочтительным остается мультимодальное персонифицированное лечение пациентов с ЛМ ВШЛ, в ходе данного исследования были выявлены прогностические признаки достижения полной ремиссии и увеличения сроков дожития пациентов в отсутствие рецидива или незначительного сокращения объема мальформации, а также представлен алгоритм определения оптимальной тактики лечения данной группы пациентов. Важно отметить, что предпочтительно проведение хирургического лечения в условиях специализированного учреждения, имеющего обширный опыт лечения ЛМ, в особенности при обширных поражениях, вовлекающих сосудистые и невральные структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует значимую роль хирургии как составной части мультимодального персонифицированного лечения пациентов с ЛМ ВШЛ. Пациенты с макрокистозными мальформациями, I–II стадией по классификации de Serres, возможностью хирургического удаления мальформации и 7–10 баллами (состояние средней тяжести) согласно шкале функционального состояния CDS обладают наиболее благоприятным прогнозом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Polev G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Iaremenko E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>

Литература / References

- Chandra S.R., Nair A., Nair S. Terminology and Classifications of Vascular Lesions Based on Molecular Identification. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2024; 36 (1): 35–48. DOI: 10.1016/j.coms.2023.09.010
- Kunimoto K., Yamamoto Y., Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (4). DOI: 10.3390/ijms23042358
- Абрамов А.А., Аванесов В.М., Адамян А.А., Андреева Ю.Ю., Анурова О.А., Арутюнян Л.С. и др. Опухоли органов головы и шеи: технологии лечения и реабилитации пациентов: реконструкция тканей. М.; 2016. [Abramov A.A., Avanesov V.M., Adamyan A.A., Andreeva Yu.Yu., Anurova O.A., Arutyunyan L.S., et al. Head and neck tumors: treatment and rehabilitation technologies: tissue reconstruction. M.; 2016. (In Russ.)].
- Acevedo J.L., Shah R.K., Brietzke S.E. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Neck Surg* 2008; 138 (4): 418–24. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.11.018
- Harsha W.J., Perkins J.A., Lewis C.W., Manning S.C. Pediatric admissions and procedures for lymphatic malformations in the United States: 1997 and 2000. *Lymphat Res Biol* 2005; 3 (2): 58–65. DOI: 10.1089/lrb.2005.3.58
- Ryu J.Y., Chang Y.J., Lee J.S., Choi K.Y., Yang J.D., Lee S.-J., et al. A nationwide cohort study on incidence and mortality associated with extracranial vascular malformations. *Sci Rep* 2023; 13 (1): 13950. DOI: 10.1038/s41598-023-41278-z
- Andrews L., Shope C., Lee L.W., Hochman M. Vascular Anomalies: Nomenclature and Diagnosis. *Dermatol Clin* 2022; 40 (4): 339–43. DOI: 10.1016/j.det.2022.06.007
- Мураев А.А., Гусейнов Н.А., Цай П.А., Кибардин И.А., Буренчев Д.В., Иванов С.С. и др. Искусственные нейронные сети в лучевой диагностике, в стоматологии и в челюстно-лицевой хирургии (обзор литературы). *Клиническая стоматология* 2020; 3 (95): 72–80. [Murayev A.A., Guseynov N.A., Tsay P.A., Kibardin I.A., Burenchev D.V., Ivanov S.S., et al. Artificial neural networks in diagnostic imaging, dentistry and maxillofacial surgery (literature review). *Clinical dentistry* 2020; 3 (95): 72–80. (In Russ.)].
- Ricci K.W., Iacobas I. How we approach the diagnosis and management of complex lymphatic anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 Suppl 3: e28985. DOI: 10.1002/pbc.28985
- Сагоян Г.Б., Качанов Д.Ю., Грачев Н.С., Митрофанова А.М., Моисеенко Р.А., Ворожцов И.Н. и др. Случай врожденной незрелой тератомы головы и шеи. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 73–80. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-73-80 [Sagoyan G.B., Kachanov D.Yu., Grachev N.S., Mitrofanova A.M., Moiseenko R.A., Vorozhtcov I.N., et al. Congenital immature teratoma of head and neck: case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017; 16 (3): 73–80. (In Russ.)].
- Shamshirsaz A.A., Stewart K.A., Erfani H., Nassr A.A., Sundgren N.C., Mehollin-Ray A.R., et al. Cervical lymphatic malformations: Prenatal characteristics and ex utero intra-partum treatment. *Prenat Diagn* 2019; 39 (4): 287–92. DOI: 10.1002/pd.5428
- Richardson C.M., Perkins J.N., Zenner K., Bull C., Lutsky E., Jensen D.M., et al. Primary targeted medical therapy for management of bilateral head and neck lymphatic malformations in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2023; 164: 111371. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111371
- Bouwman F.C.M., Verhoeven B.H., Klein W.M., Schultze Kool L.J., de Blaauw I. Congenital Vascular Malformations in Children: From Historical Perspective to a Multidisciplinary Approach in the Modern Era—A Comprehensive Review. *Children (Basel)* 2024; 11 (5): 567. DOI: 10.3390/children11050567
- Huerta C.T., Beres A.L., Englum B.R., Gonzalez K., Levene T., Wakeman D., et al. Management and Outcomes of Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review From the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. *J Pediatr Surg* 2024; 59 (10): 161589. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2024.05.019
- Embrechts J.L.A., Hiddinga S., Bot J.C., Hendrickx J.-J., van Eekelen R., Ket J. C.F., et al. Surgery versus sclerotherapy versus combined therapy in head and neck lymphatic malformations in the pediatric population: systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2024; 281 (9): 4529–39. DOI: 10.1007/s00405-024-08661-6
- De Maria L., De Sanctis P., Balakrishnan K., Tollefson M., Brinjikji W. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8 (1): 154–64. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.09.007
- Kalwani N.M., Rockson S.G. Management of lymphatic vascular malformations: A systematic review of the literature. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord* 2021; 9 (4): 1077–82. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.01.013
- Wiegand S., Dietz A., Wichmann G. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279 (8): 3801–10. DOI: 10.1007/s00405-022-07378-8
- Saibene A.M., Rosso C., Felisati G., Pignataro L., Schindler A., Ghilardi G., et al. Sirolimus treatment for paediatric head and neck

- lymphatic malformations: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023; 280 (8): 3529–40. doi:10.1007/s00405-023-07991-1
20. Kamhieh Y., Mitra R., Burnett T., Jones H., Roblin G., Hall A. Siroli-mus for Pediatric Cervicofacial Lym-phatic Malformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngo-scope* 2024; 134 (5): 2038–47. DOI: 10.1002/lary.31091
 21. Bonilla-Velez J., Whitlock K.B., Ganti S., Theeuwes H.A., Manning S.C., Bly R.A., et al. Active Observation as an Alternative to Invasive Treatments for Pediatric Head and Neck Lymphatic Malfor-mations. *Laryngoscope* 2021; 131 (6): 1392–7. DOI: 10.1002/lary.29180
 22. Colletti G., Chiarini L. Lymphatic malformations do not regress spon-taneously. *J Pediatr Surg* 2022; 57 (8): 1711. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2022.02.014
 23. Thorburn C., Price D. Expectant man-agement of pediatric lymphatic mal-formations: A 30-year chart review. *J Pediatr Surg* 2022; 57 (5): 883–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.12.053
 24. Smith R.J.H. Lymphatic mal-formations. *Lymphat Res Biol* 2004; 2 (1): 25–31. DOI: 10.1089/1539685041690436
 25. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Карачунский А.И., Грачев Н.С., Новичкова Г.А. Принципы и инстру-менты доказательной медицины в детской гематологии/онколо-гии. *Доктор.Ру* 2015; 10 (111): 6–13. [Rumyantsev A.G., Varfоло-meeva S.R., Karachunskiy A.I., Grachev N.S., Novichkova G.A. The principles and tools of evi-dence-based medicine in pedi-atric hematology/oncology. *Doctor.Ru* 2015; 10 (111): 6–13. (In Russ.)].
 26. de Serres L.M., Sie K.C., Richard-son M.A. Lymphatic malforma-tions of the head and neck. A pro-posal for staging. *Arch Otolar-yngol Head Neck Surg* 1995; 121 (5): 577–82. DOI: 10.1001/archotol.1995.01890050065012
 27. Полев Г.А., Грачев Н.С., Огане-сян Р.С., Яременко Е.Ю. Факторы риска ухудшения функционального состояния пациентов с лимфати-ческой мальформацией внеорган-ной шейной локализации. *Меди-цинский совет* 2024; 11: 202–9. DOI: 10.21518/ms2024-247 [Polev G.A., Grachev N.S., Oganessian R.S., Yaremenko E.Yu. Risk factors for func-tional state deterioration in patients with lymphatic malformation occur-ing in the neck region. *Medical Coun-cil* 2024; (11): 202–9. (In Russ.)].
 28. Wittekindt C., Michel O., Streppel M., Roth B., Quante G., Beutner D., Guntinas-Lichius O. Lymphatic malformations of the head and neck: introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70 (7): 1205–12. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.12.013
 29. Li J., Zhong W., Geng X., Liu X., Zhang X., Wang Y., Li H. Ultrasono-graphic diagnosis, classification, and treatment of cervical lymphatic malformation in paediatric patients: a retrospective study. *BMC Pedi-atr* 2020; 20 (1): 441. DOI: 10.1186/s12887-020-02337-w
 30. Sun J., Wang C., Li J., Song D., Guo L. The efficacy of bleomycin sclerotherapy in the treatment of lymphatic malformations: a review and meta-analysis. *Braz J Otorhi-nolaryngol* 2023; 89 (4): 101285. DOI: 10.1016/j.bjorl.2023.101285
 31. Wang Y., Tang W., Li X. Safety and efficacy of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-facial lymphatic malfor-mations of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 128: 109724. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109724
 32. Cahill A.M., Nijs E., Ballah D., Thompson L., Rintoul N., Hedrick H., et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malforma-tions: a single center experience. *J Pediatr Surg* 2011; 46 (11): 2083–95. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.07.004
 33. Greinwald J.J., Cohen A.P., Hema-nackah S., Azizkhan R.G. Massive lymphatic malformations of the head, neck, and chest. *J Otolaryn-gol Head Neck Surg* 2008; 37 (2): 169–73.
 34. Bonilla-Velez J., Moore B.P., Cleves M.A., Buckmiller L., Richter G.T. Surgical resection of macrocystic lymphatic malforma-tions of the head and neck: Short and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 134: 110013. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110013
 35. Zhou Q., Zheng J.W., Mai H.M., Luo Q.F., Fan X.D., Su L.X., et al. Treatment guidelines of lym-phatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol* 2011; 47 (12): 1105–9. DOI: 10.1016/j.oraloncol-ogy.2011.08.001