Р.А. Шукенбаева¹, Т.В. Турти^{1, 2}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Современные принципы лечения детей с первичной интестинальной лимфангиэктазией: систематический обзор обсервационных исследований

Автор, ответственный за переписку:Шукенбаева Регина Айратовна, ординатор 1-го года обучения кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (926) 996-87-61, **e-mail:** Shukenbaeva@mail.ru

Обоснование. Первичная интестинальная лимфангиэктазия (ПИЛ) — это тяжелое, редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом. Его лечение представляет сложность в связи с отсутствием клинических рекомендаций — как отечественных, так и зарубежных. Поэтому рассмотрение существующих современных принципов лечения данной патологии является актуальным, так как может позволить улучшить качество и продолжительность жизни таких пациентов. **Цель исследования** — систематизировать и обобщить актуальные данные о случаях ПИЛ за последние 10 лет, определить современные принципы лечения для оказания своевременной медицинской помощи. **Методы.** Был проведен систематический обзор публикаций в электронной базе данных PubMed с 2011 по 2021 г. Включены клинические случаи, наблюдательные исследования, обзоры литературы. **Результаты.** Диетотерапия при лечении ПИЛ имеет множество преимуществ и является терапией первой линии. Однако при недостаточности коррекции питания современная медицина позволяет помогать детям с данной патологией при помощи препаратов из группы аналогов соматостатина, иммунодепрессантов и оперативного вмешательства. **Заключение.** Первичная интестинальная лимфангиэктазия представляет научный интерес в практике педиатров, гастроэнтерологов. Знание болезни, раннее установление диагноза и локализации распространения патологического процесса позволяют подобрать правильную диету, определить необходимость оперативного вмешательства и назначить целенаправленную медикаментозную терапию.

Ключевые слова: первичная интестинальная лимфангиэктазия, болезнь Вальдмана, диета со среднецепочечными триглицеридами, октреотид, сиролимус, эверолимус

Для цитирования: Шукенбаева Р.А., Турти Т.В. Современные принципы лечения детей с первичной интестинальной лимфангиэктазией: систематический обзор обсервационных исследований. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):72–77. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2377>

Regina A. Shukenbaeva¹, Tatiana V. Turti^{1, 2}¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

Modern Treatment Principles for Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia: Observational Studies Systematic Review

Background. Primary intestinal lymphangiectasia (PIL) is severe and rare disease with poor prognosis. Its management is complex due to the lack of clinical guidelines (both Russian and international). Therefore, consideration of modern principles of this pathology treatment is still crucial, it also can improve the quality and life expectancy in these patients. **Objective. The aim of the study is** to schematize and unify all relevant data on PIL cases over the past 10 years, to identify modern treatment principles for provision of timely medical care. **Methods.** Systematic review of publications from 2011 to 2021 in PubMed database was performed. Clinical cases, observational studies, and literature reviews were included. **Results.** Nutrition therapy in the treatment of PIL has many advantages and it is the first-line therapy. However, modern medicine allows to help children with this pathology via somatostatin group drugs, immunosuppressants, and surgery in case of insufficient nutrition correction. **Conclusion.** Primary intestinal lymphangiectasia has certain scientific interest in pediatricians and gastroenterologists' practice. Understanding of the disease, its early diagnosis and pathological process localization allow us to choose the correct diet, to determine the need for surgical intervention, and to prescribe targeted drug therapy.

Keywords: primary intestinal lymphangiectasia, Waldmann disease, diet with medium-chain triglycerides, octreotide, sirolimus, everolimus

For citation: Shukenbaeva Regina A., Turti Tatiana V. Modern Treatment Principles for Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia: Observational Studies Systematic Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):72–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2377>

ОБОСНОВАНИЕ

Первичная интестинальная лимфангиэктазия (ПИЛ), или болезнь Вальдманна — это тяжелое, редкое заболевание, характеризующееся дилатацией лимфатических сосудов слизистой оболочки тонкой кишки, приводящее к развитию экссудативной энтеропатии со значительной потерей белка в просвете кишечника [1, 2]. При данной патологии развиваются упорная диарея, нарушения белкового (отеки, дефицит массы тела, гидроторакс, гидроперикард, асцит), жирового (снижение массы тела, подкожно-жировой клетчатки, стеаторея, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов) обменов, нарушения всасывания Ca, витамина D (остеопения, остеопороз, судороги). Лабораторно отмечаются гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия, лимфоцитопения, нарушения электролитного баланса, инструментально при эндоскопическом и гистологическом исследовании выявляется дилатация лимфатических сосудов кишечника (рис. 1) [1–3]. Существует несколько форм ПИЛ: локализованная (поражается часть тонкого кишечника), диффузная (патологический процесс распространяется на большую часть тонкого кишечника), распространенная (поражение выходит за пределы кишечника). Распространенность заболевания не более 10 случаев на 100 000 человек [1, 2]. Предположительный этиопатогенез заключается в мутации гена, регулирующего лимфангиогенез, что приводит к обструкции лимфотока, повышению давления и выходу лимфы в просвет кишечника. Лечение болезни Вальдманна представляет сложность в связи с отсутствием клинических рекомендаций — как отечественных, так и зарубежных [1–3].

Цель исследования

Систематизировать и обобщить актуальные данные о случаях ПИЛ за последние 10 лет, определить современные принципы лечения для оказания своевременной медицинской помощи.

МЕТОДЫ

Был проведен систематический обзор публикаций в электронной базе данных PubMed с 2011 по 2021 г. в соответствии с критериями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Поиск осуществлялся по терминам «Primary intestinal lymphangiectasia» (первичная интестинальная лимфангиэктазия), «Waldmann's disease» (болезнь Вальдманна). Были включены обзоры литературы, клинические случаи, наблюдательные исследования. В обзор вошли все случаи диагностики и лечения ПИЛ у детей в возрасте от 0 до 18 лет вне зависимости от их пола, расы и национальности. Поиск литературы и анализ конкретных случаев были проведены в ноябре 2021 г. и включали статьи, написанные только на русском и английском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было найдено 77 публикаций по теме, 64 осталось после удаления дубликатов. По названию и аннотации на реферат было исключено 42. Остальные были полностью прочитаны (22 публикации), и 17 — окончательно включены в обзор (рис. 2). Исследования были из разных стран мира. Отобранные публикации включали 45 клинических случаев, которые описывали выявление и лечение ПИЛ у детей.

По результатам анализа выявлено, что высокобелковая низкожировая диета со среднепочечными триглицеридами, которая применялась у 80% (36/45) пациентов, облегчала симптоматику в 100% (36/36) случаев. При недостаточности диетотерапии дополни-

Рис. 1. При эндоскопическом исследовании визуализируются белесоватые участки — лимфангиэктазы по типу «манной крупы», выступающие над слизистой оболочкой (данные деперсонализированы)

Fig. 1. White areas were visualised during endoscopic examination: lymphangiectases like semolina emerging the mucosa (data was depersonalized)

тельно назначались другие методы лечения заболевания в зависимости от распространенности патологического процесса [4]. При локализованной форме ПИЛ проводилась резекция пораженной части кишечника или эмболизация лимфатических сосудов. Данные методы применялись у 22% (10/45) пациентов с положительным эффектом [5–7]. При диффузном поражении и распространенной форме в дополнение к диете назначали препараты из группы аналогов соматостатина (октреотид) или иммунодепрессантов (сиролимус). Терапия соматостатин-подобными препаратами использовалась у 6% (3/45) обследуемых, однако у 4% (2/45) купирование симптоматики было временным, и далее потребовалась смена на препарат сиरोлимус. Иммуноподавляющая терапия применялась у 4% (2/45) пациентов [5, 8].

Рис. 2. Обзор публикации в соответствии с критериями PRISMA
Fig. 2. Publication review according to PRISMA criteria

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа 45 клинических случаев диагностики ПИЛ у детей были определены проводимая терапия для каждого пациента и ее влияние на течение заболевания (см. таблицу). Выявлены основные методы лечения данной патологии, которые применяются на сегодняшний день.

Таким образом, современная тактика лечения ПИЛ зависит от распространенности патологического процесса [4] (рис. 3). Но терапией первой линии при любой форме заболевания является высокобелковая низкожировая диета со среднепочечными триглицеридами [9, 10]. При отсутствии положительного эффекта от диетотерапии в случае локализованной формы заболевания применяют оперативные методы лечения: резекцию пораженной части кишки, эмболизацию лимфатических сосудов [5–7]. При недостаточности диетотерапии в случаях диффузной

и распространенной форм заболевания применяют препараты аналогов соматостатина и иммунодепрессанты (сиролимус, эверолимус). Данные лекарственные средства имеют возрастные ограничения, назначаются по жизненным показаниям и требуют алгоритма процедуры разрешения: проведения врачебной комиссии, разрешения этического комитета, подписания законным представителем информированного согласия. Другие ингибиторы кальциневрина не были упомянуты ни в одной статье.

ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ

Диетотерапия

Высокобелковая низкожировая диета при ПИЛ должна замещать до 80% жирового компонента среднепочечными триглицеридами. Существуют специализированные продукты питания, которые подходят детям с данной патологией. К ним относится не имеющая

Таблица. Анализ клинических случаев

Table. Clinical cases analysis

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Возраст	Форма заболевания	Диета	Терапия 2-й линии	Комментарии
Aroor S. и соавт. [11]	2017	1	5 лет	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, улучшение физического развития
El Haddar Z. и соавт. [8]	2021	1	13 лет	н/д	СЦТ	октреотид	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
Surampalli V. и соавт. [12]	2017	1	15 лет	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое
Xinias I. и соавт. [13]	2013	2	20 мес	диффузная	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое
			26 мес	локализованная	СЦТ	н/д	Ремиссия, переведен на диету здорового человека
Kwon Y. и соавт. [5]	2021	7	1 год жизни	локализованная	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
			от 3 до 13 лет	локализованная	СЦТ	резекция	Улучшение лабораторных показателей
			от 3 до 13 лет	локализованная	СЦТ	эмболизация	Улучшение лабораторных показателей
			подросток	распространенная	СЦТ	октреотид →сиролимус	Ремиссия
			1 мес жизни	распространенная	СЦТ	октреотид →сиролимус	Улучшение лабораторных показателей
			1 мес жизни	диффузная	СЦТ	сиролимус	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
			от 3 до 13 лет	диффузная	СЦТ	сиролимус	Улучшение клиническое, лабораторных показателей

Таблица. Окончание
Table. Ending

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Возраст	Форма заболевания	Диета	Терапия 2-й линии	Комментарии
Mohammad L. и соавт. [14]	2019	1	23 мес	н/д	СЦТ	н/д	Ремиссия
Khayat A.A. [15]	2021	1	4 года	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
Lai Y. и соавт. [16]	2013	1	17 лет	локализованная	СЦТ	н/д	Ремиссия
Niu Y. и соавт. [9]	2021	10	6 лет	локализованная	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
			20 мес	локализованная	СЦТ	н/д	
			25 мес	н/д	низкожировая диета	н/д	
			12 лет	н/д	диета здорового человека	н/д	
			8 лет	диффузная	СЦТ	н/д	
			5 лет	н/д	СЦТ	н/д	
			14 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			10 лет	диффузная	СЦТ	н/д	
			20 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			7 лет	н/д	СЦТ	н/д	
Wang X. и соавт. [17]	2016	1	17 лет	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей
Li S. и соавт. [10]	2017	9	2 мес	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое, лабораторных показателей, физического развития
			1.5 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			3 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			14 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			1 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			3 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			3 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			8 мес	н/д	СЦТ	н/д	
			5 мес	н/д	СЦТ	н/д	
Kwon Y. и соавт. [7]	2021	1	8 лет	локализованная	н/д	эмболизация	Ремиссия
Mari J. и соавт. [6]	2019	7	10 лет	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			14 лет	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			7 лет	н/д	СЦТ	резекция	Ремиссия
			6 мес	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			8 лет	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			1 мес	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
			10 лет	н/д	н/д	резекция	Ремиссия
Isa H.M. и соавт. [18]	2016	2	2 мес	н/д	СЦТ	н/д	Улучшение клиническое
			12 лет	распространенная	СЦТ	н/д	

Примечание. н/д — нет данных. СЦТ — высокобелковая диета со среднецепочечными триглицеридами.
Note. N/A (н/д) — no data available. MCT (СЦТ) — high protein diet with medium-chain triglycerides.

Рис. 3. Алгоритм лечения при различных формах первичной интестинальной лимфангиэктазии [4]**Fig. 3.** Treatment algorithms for different forms of primary intestinal lymphangiectasia [4]

аналогов, полноценная по составу сухая смесь Monogen («Моноген») (производитель/импортер — Milupa GmbH, Германия / ООО «Нутриция», Россия) для детей с рождения, содержащая сывороточные белки и соотношение среднецепочечных триглицеридов к длинноцепочечным 84,4% к 15,6%. Также детям назначают высококалорийные эмульсии с содержанием среднецепочечных триглицеридов от 90%. Из рациона пациентов исключают потребление растительного и сливочного масел, сметаны, сливок, обычного (в т.ч. детского) творога, жирных видов мяса и рыбы, обычных молочных смесей, молока, яичного желтка, сдобного (в т.ч. детского) печенья. При длительной ремиссии на диетотерапии есть возможность постепенно переводить пациентов на диету здорового человека с регулярным контролем состояния, лабораторных и эндоскопических данных [9].

Механизм действия диетотерапии: значительное содержание жира в потребляемой пище приводит к переполнению лимфатических сосудов тонкой кишки и их разрыву с потерей белка и лимфоцитов, поэтому постоянное ограничение приема липидов способствует снижению давления в лимфатических сосудах слизистой оболочки тонкой кишки. Замена жиров на коротко- и среднецепочечные триглицериды связана с тем, что они абсорбируются непосредственно в кровь (в воротную вену), минуя лимфу, что снижает перегрузку дилатированных лимфатических сосудов кишечника [10].

Медикаментозное лечение

Октреотид является аналогом соматостатина, который уменьшает спланхничный кровоток (в органах желудочно-кишечного тракта), перистальтику кишечника и всасывание триглицеридов [4, 5]. Таким образом, он может быть оптимально использован пациентами только с поражением лимфатических сосудов кишечника. Обзор случаев, в которых сообщалось о применении октреотида у детей с распространенной формой заболевания, не показал длительного терапевтического эффекта [5].

Сиролимус влияет непосредственно на лимфатические сосуды, но не путем контроля лимфотока, а действием на лимфатические эндотелиальные клетки. Препарат ингибирует mTOR, что приводит к блокаде передачи сигнала, подавляющего лимфатический рост и пролиферацию [4, 5].

Эверолимус является производным сиролимуса второго поколения с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Его период полувыведения относительно короткий, а биодоступность выше по сравнению с сиролимусом.

Однако назначение препарата ограничено недостаточным опытом его применения в лечении ПИЛ [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании систематизации и обобщения актуальных данных за последние 10 лет определены современные принципы лечения, заключающиеся в подборе правильной диетотерапии, определении необходимости оперативного вмешательства и назначении целенаправленной медикаментозной терапии. Данные методы позволяют минимизировать осложнения и снизить зависимость пациентов от инфузионной терапии, переводить больных с парентерального на энтеральное питание, что значительно улучшает качество и продолжительность их жизни.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шукенбаева Регина Айратовна — концепция работы, сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Турти Татьяна Владимировна — концепция работы, составление статьи, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION:

Regina A. Shukenbaeva: manuscript concept, data collection, information study and analysis, results systematization, manuscript composition, manuscript final revision.

Tatiana V. Turti: manuscript concept, manuscript composition, manuscript final revision, final approval for publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCINGSOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

P.A. Шукенбаева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

T.B. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 420 с. [Atlas redkih boleznej. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. 2nd ed., upd. Moscow: Peditr; 2016. 420 p. (In Russ).]
2. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:5. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-5>
3. Ingle SB, Hinge Ingle CR. Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World J Clin Cases*. 2014;2(10):528–533. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i10.528>
4. Kwon Y, Kim MJ. The Update of Treatment for Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021;24(5):413–422. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2021.24.5.413>
5. Kwon Y, Kim ES, Choe YH, Kim MJ. Individual approach for treatment of primary intestinal lymphangiectasia in children: single-center experience and review of the literature. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02447-5>
6. Mari J, Kovacs T, Pasztor G, et al. Pediatric localized intestinal lymphangiectasia treated with resection. *Int Med Case Rep J*. 2019;12:23–27. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S192940>
7. Kwon Y, Kim ES, Choe YH, et al. Therapeutic Lymphatic Embolization in Pediatric Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Yonsei Med J*. 2021;62(5):470–473. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.5.470>
8. El Haddar Z, Sbia Y, Rkain M, et al. Complicated primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) in a child successfully treated with octreotide: A case report from a low-resource setting. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;68:102588. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102588>
9. Niu Y, Wu Q, Wang Y, et al. Primary intestinal lymphangiectasia in children: Twelve years of experience in the diagnosis and management. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021;30(3):358–364. doi: [https://doi.org/10.6133/apjcn.202109_30\(3\).0002](https://doi.org/10.6133/apjcn.202109_30(3).0002)
10. Li S, Liu X, He Y, et al. Nutritional therapy and effect assessment of infants with primary intestinal lymphangiectasia: Case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9240. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009240>
11. Aroor S, Mundkur S, Kanaparthi S, Kumar S. Waldmann's Disease (Primary Intestinal Lymphangiectasia) with Atrial Septal Defect. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(4):SD03–SD04. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24989.9742>
12. Surampalli V, Ramaswamy S, Surendran D, et al. Primary Intestinal Lymphangiectasia (Waldmann's Disease) Presenting with Chylous Effusions in a 15-Year-Old. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):OD17–OD18. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29055.10522>
13. Xinias I, Mavroudi A, Sapountzi E, et al. Primary intestinal lymphangiectasia: is it always bad? Two cases with different outcome. *Case Rep Gastroenterol*. 2013;7(1):153–163. doi: <https://doi.org/10.1159/000348763>
14. Mohammad L, Omran R, Ibrahim A, et al. Primary intestinal lymphangiectasia in a 23-month-old girl. *Oxf Med Case Reports*. 2019;2019(7):omz065. doi: <https://doi.org/10.1093/omcr/omz065>
15. Khayat AA. Primary intestinal lymphangiectasia presenting as limb hemihyperplasia: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):225. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01813-6>
16. Lai Y, Yu T, Qiao XY, et al. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by double-balloon enteroscopy and treated by medium-chain triglycerides: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:19. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-19>
17. Wang X, Jin H, Wu W. Primary Intestinal Lymphangiectasia Manifested as Unusual Edemas and Effusions: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e2849. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002849>
18. Isa HM, Al-Aravedh GG, Mohamed AM. Intestinal lymphangiectasia in children. A favorable response to dietary modifications. *Saudi Med J*. 2016;37(2):199–204. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2016.2.13232>

Статья поступила: 20.01.2021, принята к печати: 18.02.2022

The article was submitted 20.01.2021, accepted for publication 18.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шукенбаева Регина Айратовна [Regina A. Shukenbaeva]; адрес: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; телефон: +7 (499) 400-47-33; e-mail: Shukenbaevr@mail.ru; eLibrary-SPIN: 8731-3023

Турти Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Turti, MD, PhD, Professor]; e-mail: turtit@mail.ru; eLibrary-SPIN: 5536-2226