



## Риск продолженного роста лимфатических мальформаций у детей: клиничко-анатомические предикторы и шкала прогноза

Г. А. Полев<sup>1,2</sup>, Н. С. Грачев<sup>1,3</sup>, А. Г. Румянцев<sup>1</sup>, Р. С. Оганесян<sup>1</sup>, Е. Ю. Яременко<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ильинская больница, г. Красногорск, Московская область, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

✉ [selvaggio@yandex.ru](mailto:selvaggio@yandex.ru)

### Аннотация

Лимфатические мальформации (ЛМ) у детей характеризуются длительным и волнообразным течением с риском продолженного роста после лечения. Выявление независимых предикторов и разработка клинически применимой шкалы риска способны улучшить выбор тактики лечения и планирование катамнестического наблюдения.

**Цель исследования.** Выявить независимые клиничко-анатомические предикторы продолженного роста или повторного увеличения ЛМ у детей после хирургического лечения на основе многофакторного анализа.

**Пациенты и методы.** Ретроспективное одноцентровое когортное исследование выполнено в 2012–2022 гг. Включено 115 пациентов в возрасте до 17 лет включительно, получивших хирургическое лечение (включая обширные резекционные вмешательства), склеротерапию или комбинированный подход. Первичной конечной точкой являлся первый эпизод продолженного роста или повторного увеличения ЛМ, преимущественно по данным МРТ с контрастным усилением. Проведены ROC-анализ для выбора порога объема, многофакторная логистическая регрессия с бутстрэп-валидацией и анализ времени до события методами Каплана–Мейера и Кокса.

**Результаты.** Медиана наблюдения составила 11,0 (3,2; 27,0) мес. от индексного вмешательства. Событие зарегистрировано у 22/115 (19,1 %) пациентов. На последнем визите уменьшение объема  $\geq 50\%$  или полный ответ отмечены у 95/115 (82,6 %) пациентов, уменьшение  $< 50\%$  – у 15/115 (13,0 %), продолжающийся рост – у 5/115 (4,3 %). Независимыми факторами риска являлись пре- или неонатальный дебют (OR 4,08; 95 % ДИ 1,10–15,05;  $p = 0,035$ ), предоперационный объем  $\geq 90\text{ см}^3$  (OR 4,06; 95 % ДИ 1,09–15,15;  $p = 0,037$ ) и первичная операция вне референс-центра (OR 5,93; 95 % ДИ 1,73–20,36;  $p = 0,005$ ); агрессивное анатомическое распространение демонстрировало тенденцию к увеличению риска (OR 2,82;  $p = 0,092$ ). Дискриминация модели была высокой (AUC 0,812; 95 % ДИ 0,708–0,916) и сохранялась после внутренней валидации (AUC<sub>0,632+</sub> = 0,812). Аддитивная шкала стратифицировала риск события: 6,0 % (95 % ДИ 1,9–17,4) при  $\leq 1$  балла, 10,3 % (95 % ДИ 3,2–28,7) при 2 баллах и 44,4 % (95 % ДИ 28,8–61,2) при  $\geq 3$  баллах. Медиана бессобытийной выживаемости составила 65,2 мес.; различий по типу лечения не выявлено (log-rank  $p = 0,699$ ).

**Заключение.** Риск прогрессирования ЛМ определяется преимущественно ранней манифестацией заболевания, исходным объемом поражения и предшествующей операцией вне референс-центра; агрессивное анатомическое распространение демонстрировало тенденцию к увеличению. Разработанная шкала риска может использоваться для персонализации наблюдения и планирования лечения; необходима ее внешняя валидация.

**Ключевые слова:** лимфатические мальформации, сосудистые мальформации, дети, область шеи, продолженный рост, прогрессирование, факторы риска, прогноз, бессобытийная выживаемость, прогностическая модель, стратификация риска

**Для цитирования:** Полев Г. А., Грачев Н.С., Румянцев А. Г., Оганесян Р.С., Яременко Е. Ю. Риск продолженного роста лимфатических мальформаций у детей: клиничко-анатомические предикторы и шкала прогноза. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 8-23. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-1> EDN: WJMLXA

**Для корреспонденции:** Яременко Екатерина Юрьевна – лаборант группы хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация  
Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1  
E-mail: [selvaggio@yandex.ru](mailto:selvaggio@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, eLibrary SPIN: 3203-9151, AuthorID: 996245, Scopus Author ID: 57202806377, WoS ResearcherID: QJV-7952-2026

## Risk of disease progression in pediatric lymphatic malformations: predictors and a clinical risk score

G. A. Polev<sup>1,2</sup>, N. S. Grachev<sup>1,3</sup>, A. G. Rumyantsev<sup>1</sup>, R. S. Oganesyan<sup>1</sup>, E. Iu. Iaremenko<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ [selvaggio@yandex.ru](mailto:selvaggio@yandex.ru)

### Abstract

Lymphatic malformations (LMs) in children are characterized by a prolonged and fluctuating clinical course with a risk of continued growth or recurrent enlargement after treatment. Identification of independent predictors and development of a clinically applicable risk score may improve treatment planning and long-term follow-up strategies.

**Purpose of the study.** To identify independent clinical and anatomical predictors of continued growth or recurrent enlargement of lymphatic malformations in children after initiation of surgical treatment using multivariable analysis.

**Patients and methods.** A retrospective single-center cohort study was conducted between 2012 and 2022. A total of 115 patients aged 17 years or younger were included who underwent surgical treatment (including extensive resection procedures), sclerotherapy, or combined treatment. The primary endpoint was the first episode of continued growth or recurrent enlargement of LM, defined predominantly by contrast-enhanced magnetic resonance imaging findings. Receiver operating characteristic analysis was used to determine the optimal lesion volume threshold. Multivariable logistic regression with bootstrap validation and time-to-event analysis using Kaplan–Meier and Cox methods were performed.

**Results.** The median follow-up after the index intervention was 11.0 (3.2–27.0) months. The event occurred in 22 of 115 patients (19.1 %). At the last follow-up visit, a ≥50 % reduction in lesion volume or complete response was observed in 95 of 115 patients (82.6 %), a <50 % reduction in 15 of 115 patients (13.0 %), and ongoing growth in 5 of 115 patients (4.3 %). Independent risk factors included prenatal or neonatal onset (OR 4.08; 95 % CI 1.10–15.05;  $p = 0.035$ ), preoperative lesion volume  $\geq 90 \text{ cm}^3$  (OR 4.06; 95 % CI 1.09–15.15;  $p = 0.037$ ), and previous surgery outside a referral center (OR 5.93; 95 % CI 1.73–20.36;  $p = 0.005$ ). Aggressive anatomical spread demonstrated a trend toward increased risk (OR 2.82;  $p = 0.092$ ). Model discrimination was high (AUC 0.812; 95 % CI 0.708–0.916) and remained stable after internal validation (AUC<sub>0.632+</sub> = 0.812). The additive score stratified the risk of the event as 6.0 % (95 % CI 1.9–17.4) for patients with  $\leq 1$  point, 10.3 % (95 % CI 3.2–28.7) for those with 2 points, and 44.4 % (95 % CI 28.8–61.2) for those with  $\geq 3$  points. Median event-free survival was 65.2 months. No significant differences were observed between treatment approaches (log-rank  $p = 0.699$ ).

**Conclusion.** In this cohort, the risk of continued growth in pediatric lymphatic malformations was primarily associated with early disease onset, baseline lesion volume, and previous surgery outside a referral center, whereas extensive anatomical involvement demonstrated a trend toward increased risk. The proposed risk stratification score may support individualized follow-up and treatment planning; however, external validation is required.

**Keywords:** lymphatic malformation, vascular malformations, children, neck, continued growth, progression, risk factors, prognosis, event-free survival, prognostic model, risk stratification

**For citation:** Polev G. A., Grachev N. S., Rumyantsev A. G., Oganesyan R. S., Iaremenko E. Iu. Risk of disease progression in pediatric lymphatic malformations: predictors and a clinical risk score. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2026; 13(2): 8-23. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-1> EDN: WJMLXA

**For correspondence:** Ekaterina Yu. Iaremenko – Laboratory assistant of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation  
Address: 1 Samora Mashela str., Moscow, 117997, Russian Federation  
E-mail: [selvaggio@yandex.ru](mailto:selvaggio@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, eLibrary SPIN: 3203-9151, AuthorID: 996245, Scopus Author ID: 57202806377, WoS ResearcherID: QJV-7952-2026

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Клиническая презентация лимфатических мальформаций (ЛМ) характеризуется выраженной вариабельностью: от стабильных очагов до длительно рецидивирующего/прогрессирующего процесса с эпизодами воспаления, кровоизлияния и компрессионных симптомов. При этом основная цель лечения в реальной практике часто определяется не «эрадикацией» поражения, а снижением функционального и косметического ущерба, контролем осложнений и уменьшением «лечебной нагрузки» на пациента и его семью [1]. Такая клиническая специфика осложняет унификацию конечных точек и построение валидных прогностических моделей.

Ключевая методологическая проблема современных исследований исходов ЛМ – гетерогенность определения «события» при анализе бессобытийной выживаемости (EFS/PFS/RFS) и других конечных точек анализа времени до события. В разных работах событием считают рецидив/продолженный рост, радиологическое прогрессирование, необходимость повторного вмешательства, клиническое обострение (например, отек с обращением в стационар), а также композитные исходы, объединяющие изменения объема, функции и качества жизни [2–5]. Это приводит к снижению сопоставимости результатов между центрами и ограничивает качество метаанализов, поскольку одно и то же «улучшение» или «неудача лечения» может фиксироваться по разным критериям исхода и в разные временные точки, при отсутствии стандартизированных правил цензурирования и единого протокола контрольной визуализации [6]. В систематических обзорах, посвященных ЛМ головы и шеи, показано, что наиболее распространенной практикой отчетности остается использование категорий объемного ответа (включая пороги  $\geq 50\%$  и  $100\%$  редукции) и фиксация рецидива как повторного увеличения после первоначального уменьшения; однако ключевые методологические параметры, включая выбор исходной временной точки анализа (T0) и определение момента наилучшего достигнутого ответа (nadir), а также интервалы контрольных исследований и правила цензурирования, описываются неполно и неоднородно [7–9]. Следовательно, даже при наличии формально схожих исходов («recurrence-free survival», «progression-free survival») сопоставление эффектов между исследованиями может быть методологически некорректным.

Одновременно с этим, вопрос предикторов продолженного роста и рецидива ЛМ имеет непосредственное клиническое значение, поскольку позволяет обоснованно выбирать тактику лечения, планировать объем и «радикальность» вмешательства, опреде-

лять интенсивность и длительность послеоперационного наблюдения, стратифицировать риск повторных вмешательств и функционально значимых исходов. Современная литература относительно последовательно указывает на ряд факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением и большей «лечебной нагрузкой»: возраст пациента и наличие компрессионных симптомов, микроцистный/смешанный фенотип, высокая стадия по De Serres, диффузное распространение, а также частичный ответ на первичное интервенционное вмешательство [2, 10, 11].

Важной особенностью исследований ЛМ является ограниченная применимость классических онкологических критериев радикальности (R0-резекция) и прогрессирования опухоли, поскольку ЛМ представляют собой врожденную мальформацию с возможными повторными эпизодами роста. Поэтому при анализе исходов «радикальность» (объем удаления или редукции поражения) целесообразно оценивать на основе клинических данных и стандартизированной визуализации с количественной оценкой остаточного объема и учетом цели вмешательства (полное удаление, субтотальное удаление или уменьшение объема поражения), что повышает корректность анализа времени до события [12]. Кроме того, данные длительных наблюдений показывают риск поздних событий, вследствие чего короткие сроки катamnестического наблюдения недостаточны для надежной оценки бессобытийной выживаемости и анализа предикторов рецидива/продолженного роста [11, 13, 14].

Для ЛМ характерно длительное течение с возможностью повторной активации роста поражения, что связано с сохраняющейся пролиферативной активностью лимфатических эндотелиальных клеток и зависимостью их поведения от сигнальных путей PI3K/AKT, VEGF-C/VEGFR3 и MAPK [15]. В клинической практике это проявляется неравномерной динамикой роста ЛМ и нередко требует повторных вмешательств, поэтому анализ только времени до первого события не всегда отражает реальное течение процесса. В связи с этим при планировании исследований необходимо заранее определить, как учитывать повторные вмешательства и изменения тактики лечения, что соответствует современным методическим рекомендациям по формулировке конечных точек [16].

Таким образом, актуальность исследования предикторов продолженного роста ЛМ определяется сочетанием трех обстоятельств: а) высокой клинической и социальной значимости рецидивирующего/прогрессирующего течения с повторными вмешательствами и функциональными последствиями; б) выраженной методологической неоднородности

определения «события» и правил наблюдения/цензурирования, ограничивающей сопоставимость данных и качество синтеза доказательств; в) необходимостью стандартизировать оценку остаточного поражения, объема редукции и протоколы визуализации, чтобы обеспечить валидность моделей анализа времени до события и клиническую интерпретируемость факторов риска.

**Цель исследования:** выявить независимые клинико-анатомические предикторы продолженного роста или повторного увеличения ЛМ у детей после хирургического лечения на основе многофакторного анализа.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное когортное одноцентровое исследование, выполненное на базе отделения онкологии и детской хирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. В исследование включались пациенты, получавшие лечение в период с января 2012 по декабрь 2022 г. Данные получены из медицинской документации центра и материалов катamnестического наблюдения.

### Соблюдение этических стандартов

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (протокол № 5/2023 от 20.06.2023). При обращении пациентов за медицинской помощью получалось письменное информированное добровольное согласие от пациентов или их законных представителей на использование результатов обследования и лечения с научной целью. Перед проведением статистического анализа данные были обезличены для обеспечения конфиденциальности информации о пациентах. Личные идентификаторы были удалены или заменены кодами, не позволяющими идентифицировать участников. Доступ к исходным данным был ограничен исследовательской группой, участвующей в анализе данных.

### Участники исследования

Критерии включения: в исследование включались пациенты, соответствующие всем следующим критериям: возраст до 17 лет включительно на момент лечения; диагноз ЛМ, подтвержденный клиническими, визуализационными и/или морфологическими данными; проведение хирургического лечения в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева в виде хирургического удаления, склеротерапии или комбинированного подхода, первично либо после лечения по месту жительства.

Критерии невключения: пациенты не включались, если выполненное вмешательство не предполагало выполнения эндоваскулярной склеротерапии, хирургического удаления или циторедукции ЛМ.

Критерии исключения: пациенты исключались при отсутствии данных последующего клинического наблюдения и/или контрольных визуализационных исследований, необходимых для установления факта события либо проведения цензурирования при анализе времени до продолженного роста ЛМ.

### Сбор данных и катamnестическое наблюдение

Сбор катamnестических данных осуществлялся при очных визитах пациентов в центр и при дистанционных консультациях с передачей медицинской документации по защищенным каналам связи.

Длительность наблюдения оценивалась по двум временным шкалам: от момента первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ; от даты индексного вмешательства, использовавшейся в анализе времени до события.

### Определение исходов

#### Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой являлся первый эпизод продолженного роста/рецидива ЛМ, определяемый как увеличение остаточного компонента поражения либо повторный рост после ранее достигнутого уменьшения. Учитывая врожденную природу ЛМ, использование термина «рецидив» носило условный характер и не подразумевало опухолевого рецидива в онкологическом смысле.

Регистрация события основывалась преимущественно на данных лучевой диагностики, главным образом МРТ с контрастным усилением. Событие фиксировалось при документированном увеличении размеров поражения по данным визуализации, соответствующем продолженному росту либо повторному увеличению остаточного компонента. Клинические проявления учитывались для оценки значимости выявленной динамики, однако их отсутствие не исключало регистрацию события при наличии убедительных радиологических признаков увеличения ЛМ.

Наблюдение проводилось по унифицированному протоколу: оценка ранней динамики выполнялась по данным ультразвукового исследования через 3 мес., основная оценка ответа – по данным МРТ с контрастным усилением через 6 мес. При клиническом ухудшении выполнялась внеплановая визуализация, и событие могло быть зарегистрировано ранее планового обследования. Датой события считалась дата первого инструментального исследования, на котором выявлены признаки продолженного роста или повторного увеличения ЛМ.

В анализе времени до события точкой отсчета считалась дата начала интервенционного лечения в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – первого вмешательства, направленного на редукцию объема поражения: хирургического удаления и/или склеротерапии. Несмотря на то что при склеротерапии и комбинированных подходах лечение могло носить этапный характер и включать плановые повторные вмешательства, именно первое вмешательство рассматривалось как начало периода наблюдения, поскольку оно соответствовало моменту первичного терапевтического воздействия и переходу пациента в фазу активного лечения в условиях референс-центра. Плановые повторные этапы склеротерапии или комбинированного лечения сами по себе не рассматривались как событие, если не сопровождалось документированным продолженным ростом или рецидивом ЛМ. Такой подход позволял унифицировать временную шкалу между пациентами и отражал клиническую практику, при которой последующие этапы лечения рассматривались как продолжение начатой терапевтической стратегии.

Пациенты, у которых к моменту последнего наблюдения не было зарегистрировано прогрессирования ЛМ, рассматривались как цензурированные на дату последней клинико-инструментальной оценки.

#### **Вторичный исход: категория клинического ответа**

На момент последнего наблюдения состояние пациентов классифицировалось по степени ответа на лечение с учетом клинической динамики и изменения объема поражения:

- продолженный рост остаточного компонента или повторное увеличение ЛМ после ранее достигнутой редукции;
- редукция объема менее 50 % и/или минимальный клинический эффект;
- редукция объема на 50 % и более и/или выраженный либо полный клинический ответ.

Данная классификация использовалась исключительно для описательного анализа и не применялась при расчете первичной конечной точки времени до события.

#### **Оценка объема лимфатической мальформации**

Объем поражения определялся по данным инструментальной визуализации, преимущественно МРТ с контрастным усилением, на основании линейных измерений очага.

В статистическом анализе использовался объем ЛМ, зафиксированный по данным последнего инструментального исследования, выполненного непосредственно перед индексным вмешательством в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

#### **Исследуемые предикторы**

В качестве кандидатов в прогностические факторы были заранее определены клинические и анатомические характеристики, потенциально связанные с риском неблагоприятного исхода:

- метод хирургического лечения, включая хирургическое удаление, склеротерапию и комбинированный подход;
- возраст дебюта заболевания и агрегированный признак раннего дебюта;
- наличие компрессионной симптоматики и связанных с ней респираторных нарушений, дисфагии или неврологического дефицита, обусловленных компрессией органов-мишеней патологически измененными тканями ЛМ;
- предоперационный объем ЛМ как непрерывный показатель и после определения клинически применимого порогового значения;
- анатомическое распространение (стадия по De Serres, билатеральность, кросс-хиоидальное распространение, выход за пределы шеи);
- морфологический тип мальформации (микро-, макроцистный или смешанный тип);
- наличие предшествующего хирургического вмешательства по месту жительства;
- композитный показатель агрессивного распространения (билатеральное и/или кросс-хиоидальное расположение).

#### **Статистический анализ**

Статистическая обработка данных выполнялась в Microsoft Excel; анализ проводился в IBM SPSS Statistics v.26,0 и Stata/MP v.16,0. Количественные показатели описывались как медиана с указанием квартилей и диапазона значений – Me (Q1; Q3; min; max), категориальные – как абсолютные значения и проценты. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовались критерии Манна – Уитни или Краскела – Уоллиса с апостериорными сравнениями по Манну – Уитни с поправкой Бонферрони. Категориальные переменные сравнивались с использованием  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  отношения правдоподобия либо точного критерия Фишера.

Предоперационный объем ЛМ анализировался как непрерывная переменная; дополнительно для клинической интерпретации определялся порог по ROC-анализу с использованием индекса Юдена.

Для выявления факторов, ассоциированных с продолженным ростом или рецидивом ЛМ, применялась логистическая регрессия. Кандидатные переменные определялись *a priori* на основании клинической значимости. С учетом ограниченного числа событий анализ выполнялся в серии клинически обоснованных моделей, включавших не более

четырёх предикторов одновременно. Окончательная модель выбиралась на основании ее клинической интерпретируемости и прогностических характеристик. Дискриминационная способность оценивалась по площади под ROC-кривой, точность прогноза – по Brier score, калибровка – по показателям calibration-in-the-large и калибровочному наклону.

Внутренняя валидация выполнялась методом бутстрэп-ресэмплинга (1000 повторов) с повторной оценкой модели в каждом ресэмпле, вычислением оптимизма ее характеристик и получением скорректированных показателей дискриминации, точности и калибровки. На основе окончательной модели формировалась упрощенная аддитивная шкала риска.

Бессобытийная выживаемость оценивалась методом Каплана – Мейера; сравнение кривых выполнялось с использованием критериев log-rank и Breslow. Для количественной оценки различий риска во времени применялась модель пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При множественных апостериорных сравнениях применялась поправка Бонферрони с использованием скорректированного уровня значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 115 пациентов. Медиана длительности наблюдения составила 17,6 (3,4; 42,4) мес. от первичной госпитализации и 11,0 (3,2; 27,0) мес. от индексного вмешательства. За период катамнеза продолженный рост или повторное увеличение ЛМ были зарегистрированы у 22/115 (19,1 %) пациентов; остальные наблюдения были цензурированы. Оценка медианы бессобытийной выживаемости (65,2 мес.) превышала медиану наблюдения и интерпретировалась с осторожностью ввиду ограниченного числа событий.

На момент последнего визита полный клинический ответ или уменьшение объема  $\geq 50$  % отмечены у 95/115 (82,6 %) пациентов; уменьшение  $< 50$  % и/или неполный клинический ответ – у 15/115 (13,0 %); продолжающийся рост – у 5/115 (4,3 %). Факт события, зарегистрированного в ходе наблюдения, не всегда совпадал с категорией исхода на последнем визите.

Сравнительный анализ исходных клинико-анатомических характеристик пациентов в зависимости от наличия продолженного роста или рецидива представлен в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, неблагоприятная динамика чаще наблюдалась у пациентов с ранним дебютом заболевания: пре- или неонатальная манифестация отмечалась у 81,8 % (18/22)

пациентов с событием против 47,3 % (44/93) без него ( $\chi^2_{(1)} = 9,200$ ;  $p = 0,002$ ). Пациенты с развитием события также характеризовались меньшим возрастом на момент верификации диагноза ( $U = 492,500$ ;  $p = 0,003$ ), более коротким периодом от дебюта заболевания до его верификации ( $U = 731,000$ ;  $p = 0,038$ ), в том числе ввиду наличия более частой компрессионной симптоматики ( $\chi^2_{(1)} = 6,333$ ;  $p = 0,012$ ) и большим предоперационным объемом поражения ( $U = 609,500$ ;  $p = 0,003$ ) соответственно.

Наиболее выраженные различия касались признаков топографо-анатомической распространенности ЛМ: билатеральное расположение выявлялось у 50,0 % (11/22) пациентов с событием против 9,7 % (9/93) без него ( $\chi^2_{(1)} = 16,634$ ;  $p < 0,001$ ), а крессиоидальное распространение – у 68,2 % против 40,9 % соответственно ( $\chi^2_{(1)} = 5,397$ ;  $p = 0,020$ ). Наличие предшествующего вмешательства по месту жительства также ассоциировалось с развитием события ( $\chi^2_{(1)} = 7,247$ ;  $p = 0,007$ ).

При этом важно отметить, что риск продолженного роста или повторного увеличения ЛМ не зависел от типа вмешательства, выполненного в НМИЦ ДГОИ ( $\chi^2_{(2)} = 1,494$ ;  $p = 0,474$ ). Ассоциации с типом ЛМ и шкалой CDS носили пограничный характер ( $p = 0,056$  и  $p = 0,057$  соответственно).

В целом полученные данные подтверждали клинико-анатомическую природу формирования риска неблагоприятного исхода и послужили основанием для последующего регрессионного анализа с целью оценки независимого вклада выявленных факторов.

Однофакторный логистический регрессионный анализ использовался как этап предварительной оценки направленности ассоциаций потенциальных предикторов. Порог предоперационного объема ЛМ определяли по индексу Юдена; статистически оптимальное значение  $86,5 \text{ см}^3$  было округлено до клинически применимого порога  $\geq 90 \text{ см}^3$ . Порог был получен на той же когорте и требует внешней валидации.

В многофакторные модели включались клинически обоснованные переменные с учетом ограниченного числа событий; результаты однофакторного анализа не рассматривались как единственный критерий отбора.

В окончательную многофакторную модель, представленную в табл. 2, вошли предикторы, отражающие раннюю манифестацию заболевания, исходную распространенность поражения и анамнез предшествующего хирургического лечения. Независимыми факторами риска неблагоприятной динамики являлись пре- или неонатальный дебют клинической презентации (OR 4,08; 95 % ДИ 1,10–15,05;  $p = 0,035$ ), предоперационный объем ЛМ  $\geq 90 \text{ см}^3$  (OR 4,06; 95 %

**Таблица 1. Ассоциации исходных характеристик пациентов с развитием продолженного роста или рецидива лимфатической мальформации**  
**Table 1. Associations between baseline patient characteristics and the development of continued growth or recurrence of lymphatic malformations**

Показатель / Parameter	Выборочная совокупность / Study cohort, n = 115	Наличие продолженного роста/рецидива / Continued growth/recurrence, n = 22	Отсутствие продолженного роста/рецидива / No continued growth/recurrence, n = 93	Результаты статистического анализа / Statistical analysis
Пренатальный / Prenatal	20 (17,4)	5 (22,7)	15 (16,1)	
Неонатальный (0–28 сут) / Neonatal (0–28 days)	42 (36,5)	13 (59,1)	29 (31,2)	$\chi^2_{(3)} = 11,585$ $p = 0,009$
От 1 мес. до 1 года / 1 month to 1 year	12 (10,4)	–	12 (12,9)	
Старше 1 года / Older than 1 year	41 (35,7)	4 (18,2)	37 (39,8)	
Ранний дебют клинической презентации (пре- или неонатальный период) / Early clinical presentation (prenatal or neonatal period), n (%)	62 (53,9)	18 (81,8)	44 (47,3)	$\chi^2_{(1)} = 9,200$ $p = 0,002$
Возраст пациента на момент верификации корректного диагноза, мес. / Age at confirmation of correct diagnosis, months	17,2 (1,7; 46,8; 0,0; 210,9)	1,9 (0,1; 14,5; 0,0; 210,9)	22,3 (2,3; 59,5; 0,0; 174,6)	U = 492,500 $p = 0,003$
Возраст пациента на момент первичной госпитализации в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, мес. / Age at first admission to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center, months	25,0 (5,3; 67,0; 1,1; 215,6)	28,0 (5,2; 76,3; 1,2; 174,3)	24,3 (5,0; 64,7; 1,1; 215,6)	U = 1011,000 $p = 0,932$
Длительность наблюдения от дебюта до верификации корректного диагноза, мес. / Time from disease onset to confirmation of correct diagnosis, months	2,3 (0,5; 12,3; 0,0; 145,5)	0,8 (0,1; 3,3; 0,0; 112,1)	2,7 (0,6; 15,1; 0,0; 145,5)	U = 731,000 $p = 0,038$
Наличие жалоб на компрессионную симптоматику <sup>1</sup> / Presence of compression-related symptoms <sup>1</sup> , n (%)	46 (40,0)	14 (63,6)	32 (34,4)	$\chi^2_{(1)} = 6,333$ $p = 0,012$
Умеренная тяжесть / Moderate severity	56 (48,7)	6 (27,3)	50 (53,8)	
Тяжелое / Severe	48 (41,7)	12 (54,5)	36 (38,7)	$\chi^2_{(1)} = 5,724$ $p = 0,057$
Очень тяжелое / Very severe	11 (9,6)	4 (18,2)	7 (7,5)	
Предоперационный объем лимфатической мальформации, см <sup>3</sup> / Preoperative lymphatic malformation volume, cm <sup>3</sup>	90,0 (36,0; 180,0; 1,9; 2573,9)	137,0 (90,0; 224,9; 33,0; 2573,9)	71,0 (26,8; 160,5; 1,9; 1417,0)	U = 609,500 $p = 0,003$

**Таблица 1 (продолжение). Ассоциации исходных характеристик пациентов с развитием продолженного роста или рецидива лимфатической мальформации**  
**Table 1 (continued). Associations between baseline patient characteristics and the development of continued growth or recurrence of lymphatic malformations**

Показатель / Parameter	Выборочная совокупность / Study cohort, n = 115	Наличие продолженного роста/рецидива / Continued growth/recurrence, n = 22	Отсутствие продолженного роста/рецидива / No continued growth/recurrence, n = 93	Результаты статистического анализа / Statistical analysis
I	22 (19,6)	2 (10,0)	20 (21,7)	
Классификация De Serres <sup>2</sup> / De Serres classification <sup>2</sup> , n (%)	36 (32,1)	2 (10,0)	34 (37,0)	$\chi^2_{(3)} = 16,852$ $p = 0,001$
III	37 (33,0)	7 (35,0)	30 (32,6)	
V	17 (15,2)	9 (45,0)	8 (8,7)	
Билатеральное расположение ЛМ / Bilateral LM involvement, n (%)	20 (17,4)	11 (50,0)	9 (9,7)	$\chi^2_{(1)} = 16,634$ $p < 0,001$
Кросс-хиоидальное распространение ЛМ / Cross-hyooid extension of LM, n (%)	53 (46,1)	15 (68,2)	38 (40,9)	$\chi^2_{(1)} = 5,397$ $p = 0,020$
Выход за границы шеи / Extension beyond the neck, n (%)	79 (68,7)	18 (81,8)	61 (65,6)	$\chi^2_{(1)} = 2,178$ $p = 0,140$
Тип ЛМ / LM type, n (%),				
Микроцистная (< 1 см) / Microcystic (< 1 cm)	15 (13,0)	6 (27,3)	9 (9,7)	
Смешанная / Mixed	48 (41,7)	10 (45,5)	38 (40,9)	$\chi^2_{(2)} = 5,754$ $p = 0,056$
Макроцистная (> 1 см) / Macrocystic (> 1 cm)	52 (45,2)	6 (27,3)	46 (49,5)	
Наличие микроцистного или смешанного типа ЛМ / Presence of microcystic or mixed LM type, n (%)	63 (54,8)	16 (72,7)	47 (50,5)	$\chi^2_{(1)} = 3,536$ $p = 0,060$
Наличие первичного хирургического вмешательства по месту жительства <sup>3</sup> / Previous primary surgery performed at the local hospital <sup>3</sup> , n (%)	22 (19,1)	9 (40,9)	13 (14,0)	$\chi^2_{(1)} = 7,247$ $p = 0,007$
Тип хирургического вмешательства в условиях НИИЦ ДГОИ / Type of treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center, n (%)				
Склеротерапия / Sclerotherapy	60 (52,2)	10 (45,5)	50 (53,8)	
Комбинированная терапия / Combined therapy	21 (18,3)	6 (27,3)	15 (16,1)	$\chi^2_{(2)} = 1,494$ $p = 0,474$
Хирургическое удаление / Surgical excision	34 (29,6)	6 (27,3)	28 (30,1)	

<sup>1</sup> – жалобы на наличие респираторных нарушений, дисфагии, неврологического дефицита; <sup>2</sup> – также были отмечены 2,6 % (3/115) случая IV стадии (билатеральное супрахиоидальное расположение), а также 0,9 % (1/115) случая билатерального инфрахиоидального расположения, который был отнесен к V стадии; <sup>3</sup> – по месту жительства было выполнено 12,2 % (14/115) попыток удаления ЛМ и 7,0 % (8/115) инцизионных биопсий. Количественные данные представлены в формате Me (Q1; Q3; min; max).

<sup>1</sup> – compression-related symptoms included respiratory impairment, dysphagia, and neurological deficits; <sup>2</sup> – in addition, 2.6 % (3/115) of patients had stage IV disease (bilateral suprahyoid involvement), and 0.9 % (1/115) had bilateral infrahyoid involvement, which was classified as stage V; <sup>3</sup> – previous procedures performed at local hospitals included attempted lymphatic malformation excision in 12.2 % (14/115) of patients and incisional biopsy in 7.0 % (8/115) of patients. Quantitative data are presented as median (Q1; Q3; min; max).

ДИ 1,09–15,15;  $p = 0,037$ ), а также наличие первичного хирургического вмешательства вне референс-центра (OR 5,93; 95 % ДИ 1,73–20,36;  $p = 0,005$ ).

Для характеристики топографической распространенности поражения использован композитный по-

казатель «агрессивное распространение», объединяющий билатеральное и/или кросс-хиоидальное расположение ЛМ. Этот признак демонстрировал тенденцию к увеличению риска продолженного роста или рецидива (OR 2,82; 95 % ДИ 0,843–9,435;

**Таблица 2. Многофакторная модель риска продолженного роста/рецидива лимфатической мальформации**  
**Table 2. Multivariable model for the risk of continued growth/recurrence of lymphatic malformations**

Изучаемые переменные / Studied variables	B(SE)	OR <sup>1</sup>	95% ДИ / CI	$p$
Константа / Constant	-4,411 (0,900)	0,012	-	< 0,001
Пре- или неонатальный период дебюта клинической презентации / Prenatal or neonatal onset of clinical presentation	1,405 (0,666)	4,076	1,104–15,045	0,035
Предоперационный объем ЛМ $\geq 90 \text{ см}^3$ / Preoperative LM volume $\geq 90 \text{ см}^3$	1,401 (0,672)	4,059	1,088–15,151	0,037
Агрессивное распространение ЛМ <sup>2</sup> / Aggressive anatomical spread of LM <sup>2</sup>	1,037 (0,616)	2,821	0,843–9,435	0,092
Наличие первичного хирургического вмешательства вне референс-центра / Previous primary surgical intervention outside a referral center	1,780 (0,629)	5,932	1,729–20,357	0,005

<sup>1</sup> – OR рассчитано как  $\text{Exp}(B)$  регрессионного коэффициента; <sup>2</sup> – переменная «Агрессивное распространение ЛМ» включает билатеральное и/или кросс-хиоидальное расположение; Шаг 1:  $R^2 = 0,345$  (Nagelkerke), 0,233 (Cox & Snell);  $\chi^2$  - модели 14,877;  $p = 0,021$ ; Метод ввода переменных – Backward LR.

<sup>1</sup> – OR was calculated as  $\text{Exp}(B)$  of the regression coefficient; <sup>2</sup> – the variable “Aggressive anatomical spread of LM” included bilateral and/or cross-hyoid involvement. Model performance at Step 1:  $R^2 = 0.345$  (Nagelkerke), 0.233 (Cox & Snell); model  $\chi^2 = 14.877$ ,  $p = 0.021$ . Variables were entered using the Backward LR method.

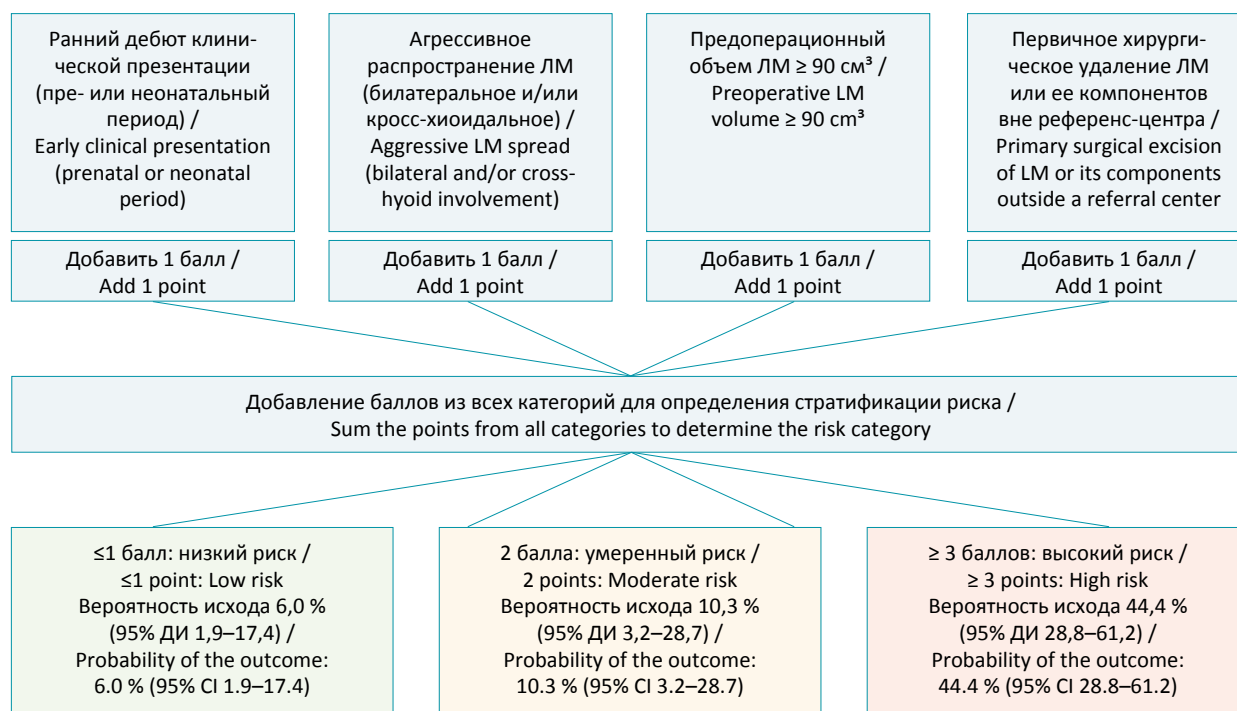


Рис. 1. Балльная шкала стратификации риска продолженного роста или рецидива лимфатической мальформации

Fig. 1. Prognostic scoring system for risk stratification of continued growth or recurrence of lymphatic malformations

$p = 0,092$ ).

Построенная прогностическая модель была статистически значимой ( $\chi^2 = 14,877$ ;  $p = 0,021$ ) и характеризовалась удовлетворительной объясняющей способностью ( $R^2$  Nagelkerke = 0,345). Дискриминационная способность модели оценивалась по ROC-анализу индивидуальных предсказанных вероятностей неблагоприятного исхода и была высокой: площадь под ROC-кривой составила 0,812 (SE 0,053; 95 % ДИ 0,708–0,916). При выборе оптимального порога классификации по индексу Юдена ( $\text{phat} \geq 0,23$ ) чувствительность составила 77,3 %, специфичность – 75,3 %.

Для оценки устойчивости модели выполнена внутренняя валидация методом бутстрэп-ресэмплинга (1000 повторов). Внутривыборочные характеристики модели составили: AUC 0,812, Brier score 0,112, calibration-in-the-large 0 и калибровочный наклон 1,0. По результатам бутстрэп-валидации отмечалось лишь минимальное снижение прогностических характеристик; скорректированные значения оставались близкими к внутривыборочным. Оценка AUC 0,632+ составила 0,812 (SE 0,046; 95 % ДИ 0,722–0,902). Калибровочные показатели сохранялись удовлетворительными, а коэффициент глобальной усадки, равный 1,0, не указывал на выраженное переобучение модели.

Таким образом, совокупность показателей дискриминации, калибровки и устойчивости модели свидетельствовала о приемлемых прогностических свойствах и позволила использовать полученные коэффициенты в качестве статистической основы для разработки балльной шкалы стратификации риска продолженного роста или рецидива ЛМ, алгоритм

которой представлен на рис. 1.

Балльная шкала, представленная на рис. 1, была разработана на основе предикторов, включенных в окончательную многофакторную модель. Каждому признаку присваивался один балл. Несмотря на различия величин регрессионных коэффициентов, использование равных весов позволило снизить риск переобучения в условиях ограниченной выборки и обеспечить клиническую применимость шкалы без существенной потери ее прогностических свойств.

Суммарный показатель варьировал от 0 до 4 баллов и использовался для стратификации пациентов на три категории риска. Частота продолженного роста или рецидива возрастала монотонно с увеличением суммарного балла и составила 6,0 % (95 % ДИ 1,9–17,4) в группе низкого риска ( $\leq 1$  балла), 10,3 % (95 % ДИ 3,2–28,7) в группе умеренного риска (2 балла) и 44,4 % (95 % ДИ 28,8–61,2) в группе высокого риска ( $\geq 3$  баллов).

Дискриминационная способность шкалы (AUC 0,812; 95 % ДИ 0,717–0,908) оставалась сопоставимой с параметрами исходной регрессионной модели, что свидетельствует о сохранении прогностической информации при ее упрощении. Полученные результаты подтверждают клиническую применимость предложенной шкалы для стратификации риска продолженного роста или рецидива ЛМ при условии последующей внешней валидации.

С учетом того, что клиническое значение неблагоприятного исхода определяется не только фактом его развития, но и сроками его возникновения после хирургического лечения, следующим этапом исследова-

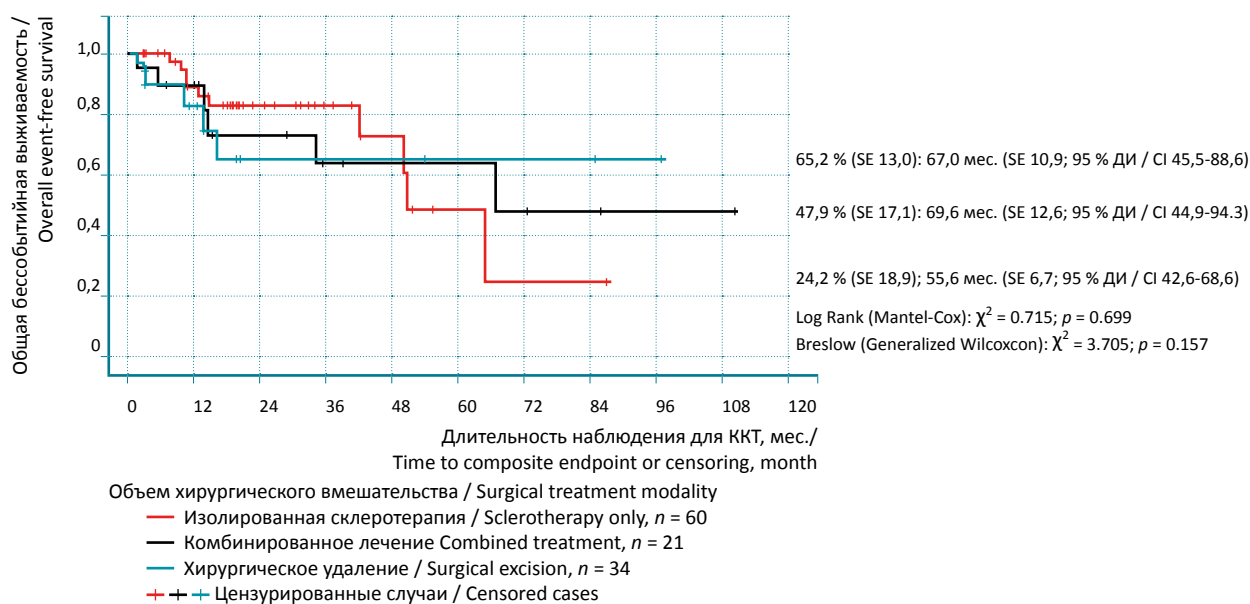


Рис. 2. Кумулятивная бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от объема хирургического вмешательства

Fig. 2. Cumulative event-free survival of patients according to treatment modality

дования стала оценка бессобытийной выживаемости пациентов. В общей когорте вероятность отсутствия продолженного роста или рецидива постепенно снижалась по мере увеличения длительности наблюдения; большинство событий регистрировалось в первые годы после вмешательства. Медиана бессобытийной выживаемости составила 65,2 мес. (SE 12,2; 95 % ДИ 41,2–89,1).

Важно отметить, что при сравнении бессобытийной выживаемости в зависимости от лечебной тактики (изолированная склеротерапия, комбинированное лечение, хирургическое удаление) статистически значимых различий выявлено не было (log-rank  $\chi^2 = 0,715$ ;  $p = 0,699$ ; Breslow  $\chi^2 = 3,705$ ;  $p = 0,157$ ), что отражено на рис. 2. При интерпретации временных показателей следует учитывать особенности протокола наблюдения: после склеротерапии основная оценка ответа проводилась через 6 мес., поскольку ранняя динамика могла отражать продолжающийся терапевтический эффект. При этом неблагоприятная клиническая динамика, подтвержденная инструментальной визуализацией, регистрировалась как событие независимо от срока ее возникновения. Анализ кратности вмешательств показал существенные различия между лечебными подходами. Повторные процедуры ( $\geq 2$ ) потребовались у 56,8 % (46/81) пациентов после склеротерапии и у 32,7 % (18/55) после хирургического удаления. Медианное число вмешательств на пациента было выше в группе склеротерапии (2 [1–3] против 1 [1–2];

Mann-Whitney  $U = 2702,5$ ;  $p = 0,022$ ). Связь типа вмешательства с необходимостью повторных процедур была статистически значимой ( $\chi^2_{(1)} = 7,613$ ;  $p = 0,006$ ; Fisher  $p = 0,008$ ; OR = 2,70). Таким образом, несмотря на отсутствие различий в бессобытийной выживаемости между лечебными подходами, стратегии лечения существенно различались по потребности в повторных вмешательствах. Это отражает различия терапевтической тактики и должно учитываться при интерпретации эффективности лечения.

В отличие от сравнения лечебных подходов, стратификация пациентов по разработанной балльной шкале сопровождалась расхождением кривых бессобытийной выживаемости, что отражено на рис. 3. В группе низкого риска вероятность сохранения благоприятного течения оставалась высокой, тогда как у пациентов группы высокого риска бессобытийная выживаемость была заметно ниже и сопровождалась более частым развитием событий в течение периода наблюдения. При формальном статистическом сравнении кривых выявлена пограничная статистическая значимость различий (log-rank  $\chi^2 = 5,898$ ;  $p = 0,052$ ). При использовании критерия Breslow, более чувствительного к ранним событиям, статистически значимых различий получено не было ( $\chi^2 = 2,743$ ;  $p = 0,254$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к различиям между группами риска, однако их интерпретация ограничена небольшим числом событий и требует осторожности.

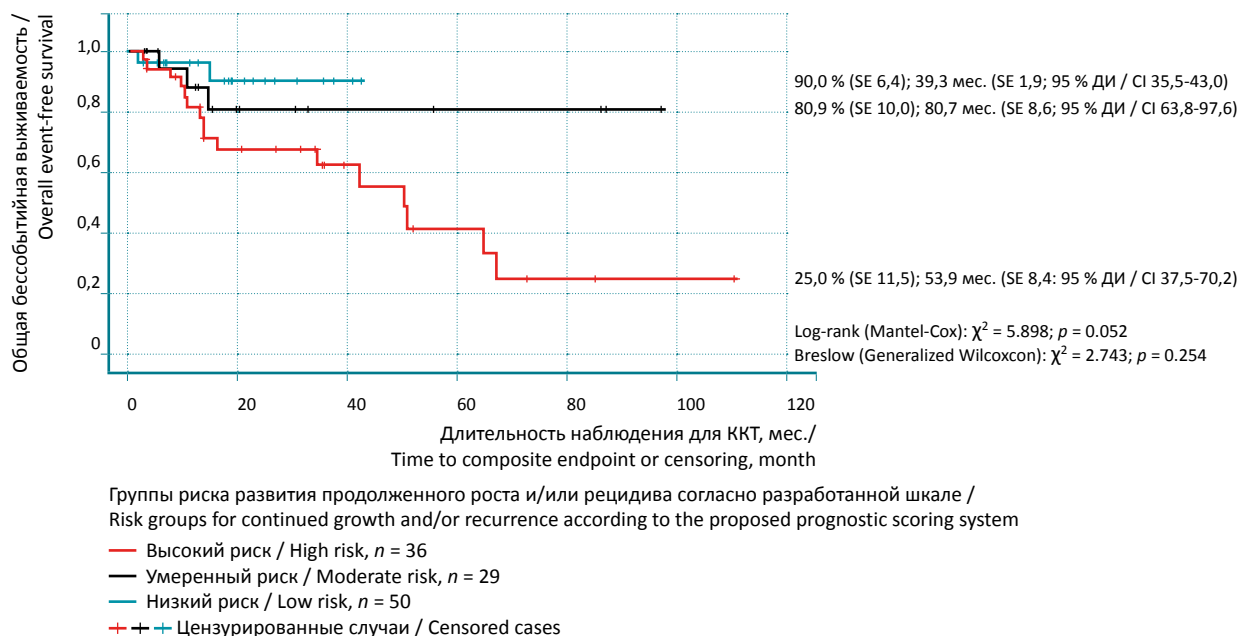


Рис. 3. Кумулятивная бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от групп риска продолженного роста и/или рецидива лимфатической мальформации, сформированных на основании разработанной балльной шкалы

Fig. 3. Cumulative event-free survival according to risk groups for continued growth and/or recurrence of lymphatic malformations based on the proposed prognostic scoring system

С учетом расхождения кривых бессобытийной выживаемости выполнена количественная оценка различий сроков развития неблагоприятного исхода с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, включавшей категорию риска по разработанной шкале. Омнибус-тест коэффициентов модели показал пограничную статистическую значимость ассоциации категорий риска со временем до события ( $\chi^2_{(2)} = 5,889$ ;  $p = 0,053$ ). Сходный результат получен при сравнении моделей по критерию отношения правдоподобий ( $\chi^2_{(2)} = 6,035$ ;  $p = 0,049$ ).

Отношение рисков для умеренной группы не отличалось от низкой (HR = 1,001; 95 % ДИ 0,197–5,080;  $p = 0,999$ ), тогда как в группе высокого риска отмечалось более чем трехкратное увеличение риска развития неблагоприятного исхода (HR = 3,086; 95 % ДИ 0,867–10,983;  $p = 0,082$ ). Отсутствие статистической значимости отдельных оценок, вероятно, связано с ограниченным числом событий и недостаточной статистической мощностью анализа времени до события.

Резюмируя, в целом результаты указывают на последовательное увеличение частоты и темпов развития продолженного роста или рецидива по мере повышения категории риска разработанной шкалы стратификации риска, несмотря на ограниченное число событий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании риск неблагоприятной динамики ЛМ определялся преимущественно клинико-анатомическими характеристиками поражения, тогда как тип лечебного вмешательства не оказывал значимого влияния на вероятность события. Независимыми предикторами продолженного роста/рецидива являлись ранняя манифестация заболевания (OR 4,08), исходный объем поражения  $\geq 90$  см<sup>3</sup> (OR 4,06) и наличие предшествующего хирургического вмешательства вне референс-центра (OR 5,93); агрессивное распространение демонстрировало тенденцию к увеличению риска (OR 2,82).

Полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о ЛМ как о врожденных сосудистых аномалиях, биологическая активность и длительное течение которых могут быть связаны с соматическими мутациями. Наиболее часто заболевание ассоциировано с активирующими вариантами в гене PIK3CA, выявляемыми примерно у 80 % пациентов и приводящими к активации сигнального каскада PI3K-AKT-mTOR [15, 17, 18]. Однако молекулярный спектр ЛМ шире: у части пациентов без мутаций PIK3CA обнаруживаются активирующие варианты BRAF, включая мутацию V600E, что указывает на вовлечение альтернативных сигнальных путей, включая MAPK-

каскад, и подчеркивает генетическую гетерогенность заболевания [19]. При этом морфологически такие поражения могут быть неотличимы, что затрудняет прогнозирование течения заболевания исключительно на основании клинико-анатомических характеристик.

Экспериментальные данные также свидетельствуют, что рост ЛМ поддерживается не только внутриклеточной активацией сигнальных путей, но и лимфангиогенными факторами микроокружения. В моделях PIK3CA-позитивных поражений блокада VEGF-C приводила к замедлению их роста, тогда как регуляция оси Angiopoietin-2/Tie влияла на жизнеспособность и ремоделирование эндотелия. В совокупности эти механизмы подтверждают возможность увеличения остаточного компонента ЛМ даже после лечения при сохранении лимфангиогенной активности [20, 21].

Важным наблюдением является расхождение между фактом регистрации события и состоянием пациента на момент последнего визита: несмотря на эпизоды продолженного роста/«рецидива» в ходе наблюдения, признаки активного заболевания сохранялись лишь у 4,3 % (5/115) пациентов, тогда как у 82,6 % (95/115) отмечен полный ответ или уменьшение объема  $\geq 50$  %. Подобное расхождение согласуется с данными современных систематических обзоров, где подчеркивается гетерогенность критериев оценки исходов, волнообразное течение заболевания и возможность стабилизации после повторных вмешательств или изменения тактики лечения [2, 7]. Данные наблюдения подтверждаются и результатами крупных клинических серий, демонстрирующих вариабельность ответа на склеротерапию и длительную динамику заболевания. С практической точки зрения это подчеркивает необходимость различать «событие» в анализе времени до исхода и текущее состояние заболевания на последнем визите. Первый показатель отражает риск развития неблагоприятной динамики в ходе наблюдения, тогда как второй характеризует наличие или отсутствие активных проявлений заболевания на момент оценки, что концептуально соответствует различию между отсутствием признаков заболевания и наличием активного заболевания в онкологических исходах.

Несмотря на сопоставимые показатели бессобытийной выживаемости, лечебные подходы различались по кратности вмешательств. В нашей когорте повторные процедуры потребовались у 56,8 % пациентов после склеротерапии и у 32,7 % после хирургического удаления. Это отражает этапный характер склеротерапии и согласуется с клиническими сериями и наблюдениями, где различия между методами проявляются преимущественно в лечебной нагрузке, а не в конечных исходах [2, 4, 22, 23]. Таким образом, сопоставимость долгосрочных результатов не исклю-

чает существенных различий в стратегии лечения и интенсивности терапии.

Полученные данные подтверждают необходимость стандартизации определения события, временной точки отсчета и протоколов наблюдения при исследованиях сосудистых мальформаций, что соответствует современным инициативам по формированию унифицированного набора исходов (core outcome sets) [6, 24].

Сильной стороной исследования является комплексная оценка прогностических факторов с внутренней валидацией модели и разработкой клинически применимой шкалы риска. Ограничениями являются ретроспективный дизайн, ограниченное число событий и относительно короткий период наблюдения, что может влиять на точность оценки временных исходов.

Таким образом, полученные результаты поддерживают использование разработанной шкалы как предварительного инструмента клинической стратификации риска продолженного роста/рецидива ЛМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной когорте показано, что прогноз ЛМ определяется преимущественно биологией и анатомией поражения, тогда как выбор метода первичного лечения влияет главным образом на траекторию терапии, но не на вероятность неблагоприятной динамики. Разработанная шкала стратификации риска позволяет выделять группы пациентов с существенно различной вероятностью прогрессирования и может использоваться для персонализации наблюдения и планирования лечения. Полученные результаты также подчеркивают необходимость стандартизированного определения исходов и временных точек отсчета при исследованиях сосудистых мальформаций. Несмотря на ограничения ретроспективного дизайна и числа событий, данные создают основу для дальнейшей проспективной проверки модели и ее внешней валидации.

## Список источников

1. Fransén J, Frisk S, Ghaffarpour N. Lymphatic malformations revisited: Genetics, clinics and future directions. *Presse Med.* 2025 Sep;54(3):104293. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2025.104293>
2. Embrechts JLA, Hiddinga S, Bot JC, Hendrickx JJ, van Eekelen R, Ket JCF, 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 Sep;281(9):4529–4539. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08661-6>
3. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1118-1>
4. 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 Jan;8(1):154–164. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.09.007>
5. Alqutub A, Baamir NJ, Mofti Z, Zawawi F, Al-Khatib T. Sclerotherapy vs. surgical excision for lymphatic malformations of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Nov;281(11):5571–5617. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08793-9>
6. Balakrishnan K, Bauman N, Chun RH, Darrow DH, Grimmer JF, Perkins JA, et al. Standardized outcome and reporting measures in pediatric head and neck lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 May;152(5):948–953. <https://doi.org/10.1177/0194599815577602>
7. Huerta CT, Beres AL, Englum BR, Gonzalez K, Levene T, Wakeman D, et al.; American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. Management and Outcomes of Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review From the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. *J Pediatr Surg.* 2024 Oct;59(10):161589. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.05.019>
8. Zhao J, Thompson E, Weiss CR, Walsh J. Treatments and Outcomes of Pediatric Head and Neck Lymphatic Malformations: A 20-Year Single Institution Experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Mar;172(3):1026–1035. <https://doi.org/10.1002/ohn.1077>
9. Hollman D, Cheema H, Yu AC, Mahinpey N, AlZahrani F. Medical Therapies for Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2025 Oct 31;30(3):12034754251386785. <https://doi.org/10.1177/12034754251386785>
10. Raveh E, de Jong AL, Taylor GP, Forte V. Prognostic factors in the treatment of lymphatic malformations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Oct;123(10):1061–1065. <https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900100035004>
11. Bonilla-Velez J, Moore BP, Cleves MA, Buckmiller L, Richter GT. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;134:110013. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110013>
12. Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins JA. Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan;140(1):41–45. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5849>

13. Hyvönen H, Salminen P, Kyrklund K. Long-term outcomes of lymphatic malformations in children: An 11-year experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Surg.* 2022 Dec;57(12):1005–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.07.024>
14. Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Sep;104(3):338–344. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.12.025>
15. Petkova M, Ferby I, Mäkinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *J Clin Invest.* 2024 Mar 15;134(6):e172844. <https://doi.org/10.1172/jci172844>
16. Kahan BC, Hindley J, Edwards M, Cro S, Morris TP. The estimands framework: a primer on the ICH E9(R1) addendum. *BMJ.* 2024 Jan 23;384:e076316. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076316>
17. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.069>
18. Zenner K, Cheng CV, Jensen DM, Timms AE, Shivaram G, Bly R, et al. Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations. *JCI Insight.* 2019 Nov 1;4(21):e129884. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.129884>
19. Zenner K, Jensen DM, Dmyterko V, Shivaram GM, Myers CT, Paschal CR, et al. Somatic activating BRAF variants cause isolated lymphatic malformations. *HGG Adv.* 2022 Mar 15;3(2):100101. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100101>
20. Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, Ortsäter H, Sjöberg S, Castillo SD, et al. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation. *Nat Commun.* 2020 Jun 8;11(1):2869. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16496-y>
21. Sun RW, Zhang H, Mehdi SJ, Bowen JK, Burnett AK, Richter GT, et al. Rescue of Angiopoietin-2 Inhibits Proliferation of Lymphatic Malformation Endothelial Cells. *FASEB J.* 2025 Dec 31;39(24):e71308. <https://doi.org/10.1096/fj.202502078r>
22. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Aug;23(4):178–185. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.07.002>
23. 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. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-3-73-80>
24. Horbach SER, van der Horst CMAM, Blei F, van der Vleuten CJM, Frieden IJ, Richter GT, Tan ST, Muir T, Penington AJ, Boon LM, Spuls PI; OVAMA Consensus Group. Development of an international core outcome set for peripheral vascular malformations: the OVAMA project. *Br J Dermatol.* 2018 Feb;178(2):473–481. <https://doi.org/10.1111/bjd.16029>

## References

1. Fransén J, Frisk S, Ghaffarpour N. Lymphatic malformations revisited: Genetics, clinics and future directions. *Presse Med.* 2025 Sep;54(3):104293. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2025.104293>
2. Embrechts JLA, Hiddinga S, Bot JC, Hendrickx JJ, van Eekelen R, Ket JCF, 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 Sep;281(9):4529–4539. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08661-6>
3. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1118-1>
4. 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 Jan;8(1):154–164. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.09.007>
5. Alqutub A, Baamir NJ, Mofti Z, Zawawi F, Al-Khatib T. Sclerotherapy vs. surgical excision for lymphatic malformations of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Nov;281(11):5571–5617. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08793-9>
6. Balakrishnan K, Bauman N, Chun RH, Darrow DH, Grimmer JF, Perkins JA, et al. Standardized outcome and reporting measures in pediatric head and neck lymphatic malformations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 May;152(5):948–953. <https://doi.org/10.1177/0194599815577602>
7. Huerta CT, Beres AL, Englum BR, Gonzalez K, Levene T, Wakeman D, et al.; American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. Management and Outcomes of Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review From the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. *J Pediatr Surg.* 2024 Oct;59(10):161589. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.05.019>
8. Zhao J, Thompson E, Weiss CR, Walsh J. Treatments and Outcomes of Pediatric Head and Neck Lymphatic Malformations: A 20-Year Single Institution Experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Mar;172(3):1026–1035. <https://doi.org/10.1002/ohn.1077>
9. Hollman D, Cheema H, Yu AC, Mahinpey N, AlZahrani F. Medical Therapies for Pediatric Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2025 Oct 31;30(3):12034754251386785. <https://doi.org/10.1177/12034754251386785>
10. Raveh E, de Jong AL, Taylor GP, Forte V. Prognostic factors in the treatment of lymphatic malformations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Oct;123(10):1061–1065. <https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900100035004>

11. Bonilla-Velez J, Moore BP, Cleves MA, Buckmiller L, Richter GT. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Jul;134:110013. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110013>
12. Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins JA. Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jan;140(1):41–45. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5849>
13. Hyvönen H, Salminen P, Kyrklund K. Long-term outcomes of lymphatic malformations in children: An 11-year experience from a tertiary referral center. *J Pediatr Surg*. 2022 Dec;57(12):1005–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.07.024>
14. Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Sep;104(3):338–344. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.12.025>
15. Petkova M, Ferby I, Mäkinen T. Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *J Clin Invest*. 2024 Mar 15;134(6):e172844. <https://doi.org/10.1172/jci172844>
16. Kahan BC, Hindley J, Edwards M, Cro S, Morris TP. The estimands framework: a primer on the ICH E9(R1) addendum. *BMJ*. 2024 Jan 23;384:e076316. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076316>
17. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.069>
18. Zenner K, Cheng CV, Jensen DM, Timms AE, Shivaram G, Bly R, et al. Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations. *JCI Insight*. 2019 Nov 1;4(21):e129884. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.129884>
19. Zenner K, Jensen DM, Dmyterko V, Shivaram GM, Myers CT, Paschal CR, et al. Somatic activating BRAF variants cause isolated lymphatic malformations. *HGG Adv*. 2022 Mar 15;3(2):100101. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100101>
20. Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, Ortsäter H, Sjöberg S, Castillo SD, et al. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation. *Nat Commun*. 2020 Jun 8;11(1):2869. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16496-y>
21. Sun RW, Zhang H, Mehdi SJ, Bowen JK, Burnett AK, Richter GT, et al. Rescue of Angiopoietin-2 Inhibits Proliferation of Lymphatic Malformation Endothelial Cells. *FASEB J*. 2025 Dec 31;39(24):e71308. <https://doi.org/10.1096/fj.202502078r>
22. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Aug;23(4):178–185. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.07.002>
23. Sagoyan GB, Kachanov DY, Grachev HC, Mitrofanova AM, Moiseenko RA, Vorozhtcov IN, et al. Congenital immature teratoma of head and neck: case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(3):73–80. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-3-73-80>
24. Horbach SER, van der Horst CMAM, Blei F, van der Vleuten CJM, Frieden IJ, Richter GT, Tan ST, Muir T, Penington AJ, Boon LM, Spuls PI; OVAMA Consensus Group. Development of an international core outcome set for peripheral vascular malformations: the OVAMA project. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):473–481. <https://doi.org/10.1111/bjd.16029>

#### Информация об авторах:

Полев Георгий Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; руководитель Центра хирургии головы и шеи АО «Ильинская больница», г. Красноярск, Московская область, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>, eLibrary SPIN: 7778-3356, AuthorID: 755277, Scopus Author ID: 57190161294, WoS ResearcherID: AAI-3085-2020

Грачев Николай Сергеевич – д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. профессора Л.П. Александрова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, eLibrary SPIN: 2836-2349, AuthorID: 774141, Scopus Author ID: 22940708600

Румянцев Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, eLibrary SPIN: 2227-6305, AuthorID: 494544, Scopus Author ID: 7004956629, WoS ResearcherID: V-3038-2017

Оганесян Раиса Суменовна – врач-детский хирург отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-2956>, eLibrary SPIN: 3617-0340, AuthorID: 697289, Scopus Author ID: 57196464284, WoS ResearcherID: LKJ-6977-2024

Яременко Екатерина Юрьевна ✉ – лаборант группы хирургии головы и шеи с реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, eLibrary SPIN: 3203-9151, AuthorID: 996245, Scopus Author ID: 57202806377, WoS ResearcherID: QJV-7952-2026


**Information about authors:**

Georgiy A. Polev – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation; Director of the Head and Neck Surgery Center, Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>, eLibrary SPIN: 7778-3356, AuthorID: 755277, Scopus Author ID: 57190161294, WoS ResearcherID: AAJ-3085-2020

Nikolai S. Grachev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, General Director, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, eLibrary SPIN: 2836-2349, AuthorID: 774141, Scopus Author ID: 22940708600

Alexander G. Rumyantsev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, eLibrary SPIN: 2227-6305, AuthorID: 494544, Scopus Author ID: 7004956629, WoS ResearcherID: V-3038-2017

Raisa S. Oganesyana – Pediatric Surgeon of the Department of Oncology, Head and Neck Surgery and Neurosurgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-2956>, eLibrary SPIN: 3617-0340, AuthorID: 697289, Scopus Author ID: 57196464284, WoS ResearcherID: LKJ-6977-2024

Ekaterina Yu. Iaremenko  – Laboratory assistant of the Department of Head and Neck Surgery and Reconstructive Plastic Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, eLibrary SPIN: 3203-9151, AuthorID: 996245, Scopus Author ID: 57202806377, WoS ResearcherID: QJV-7952-2026

**Участие авторов:**

Полев Г. А. – определение концепции, разработка методологии, пересмотр и редактирование рукописи, проведение исследования, работа с данными, анализ данных, визуализация;  
Грачев Н. С. – руководство исследованием, определение концепции, разработка методологии, пересмотр и редактирование рукописи;  
Румянцев А. Г. – руководство исследованием, определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи;  
Оганесян Р. С. – работа с данными;  
Яременко Е. Ю. – работа с данными, анализ данных, визуализация.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

**Contribution of the authors:**

Polev G. A. – conceptualization, methodology development, investigation, data curation, formal analysis, visualization, review and editing of the manuscript;  
Grachev N. S. – supervision, conceptualization, methodology development, review and editing of the manuscript;  
Rumyantsev A. G. – supervision, conceptualization, review and editing of the manuscript;  
Oganesyana R. S. – data curation;  
Iaremenko E. Yu. – data curation, formal analysis, visualization.  
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (протокол № 5/2023 от 20.06.2023). При обращении пациентов за медицинской помощью получали письменное информированное добровольное согласие от пациентов или их законных представителей на использование результатов обследования и лечения с научной целью.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Conflict of interest:** the authors state that there are no conflicts of interest to disclose.

**Compliance with ethical standards:** the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Protocol No. 5/2023 dated June 20, 2023). Written informed consent for the use of examination and treatment data for scientific purposes was obtained from all patients or their legal representatives at the time of seeking medical care.

**Funding:** this work was not funded.

Статья поступила в редакцию 10.03.2026; одобрена после рецензирования 29.05.2026; принята к публикации 10.06.2026.

The article was submitted 10.03.2026; approved after reviewing 29.05.2026; accepted for publication 10.06.2026.