



doi: 10.31146/2415-7813-endo-68-2-23-29

КИШЕЧНАЯ ЛИМФАНГИЭКТАЗИЯ

Лохматов М.М., Королев Г.А., Фролова А.С., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Мурашкин Н.Н.
Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Москва, 119991, Россия)

Лохматов Максим Михайлович, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник, заведующий отделением эндоскопических исследований
Королев Григорий Алексеевич, к.м.н., врач-эндоскопист, отделения эндоскопических исследований
Фролова Анастасия Сергеевна, ординатор
Тупыленко Артём Викторович, к.м.н., врач-эндоскопист, старший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований
Олдаковский Владислав Игоревич, врач-эндоскопист, младший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований
Будкина Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-эндоскопист, старший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований
Мурашкин Николай Николаевич, профессор, д.м.н., заместитель директора по аналитической работе, врач-дерматовенеролог

Для переписки:

Королев
Григорий Алексеевич

e-mail:

Korolev G.A@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Кишечная лимфангиэктазия – очень редкая патология, которая развивается вследствие повреждения лимфатических капилляров тонкой кишки. Вследствие чего развивается лимфопения.

Цель. Представить актуальные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении пациентов с кишечной лимфангиэктазией.

Основная часть. Выделяют первичную и вторичную лимфангиэктазию. Первичная – врожденная, наиболее вероятно генетически детерминирована. На фоне мутации формируются морфологическая несостоятельность стенки лимфатических капилляров, которая проявляется в отсутствии клапанов, дефектах эндотелия и слабости соединительнотканного каркаса. Это приводит к тому, что даже нормальное лимфатическое давление вызывает их перерастяжение и повышенную проницаемость. Вторичная развивается на фоне заболевания, ведущего к обструкции лимфатических сосудов, что ведет к повышению лимфатического давления. Следствием лимфопении является формирование синдрома экссудативной энтеропатии. Потеря белков плазмы ведёт к гипоальбуминемии, снижению онкотического давления плазмы и гипопроteinемическим отёкам. Потеря лимфоцитов оборачивается лимфопенией и вторичным иммунодефицитом. Потеря жиров и витаминов приводит к стеаторее, гипохолестеринемии, дефициту.

Заключение. Ключевым этапом лечения кишечной лимфангиэктазии является диета и симптоматическая терапия. При вторичной лимфангиэктазии приоритетным является устранение первопричины лимфостаза.

Ключевые слова: болезнь Вальдмана, кишечная лимфангиэктазия

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.
Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Лохматов М.М., Королев Г.А., Фролова А.С., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Мурашкин Н.Н. Кишечная лимфангиэктазия. Клиническая эндоскопия. 2026;68(2):23-29.
doi: 10.31146/2415-7813-endo-68-2-23-29.



EDN: LOBHBV

INTESTINAL LYMPHANGIECTASIA

M.M. Lokhmatov, G.A. Korolev, A.S. Frolova, A.V. Tupylenko, V.I. Oldakovskiy, T.N. Budkina, N.N. Murashkin
National Medical Research Center for Children's Health, (2, building 1, Lomonosovsky Prospect, Moscow, 119991, Russia)

Maxim M. Lokhmatov, MD, Associate Professor, Chief Researcher, Head of the Endoscopic Research Department; *ORCID: 0000-0002-8305-7592*

Grigory A. Korolev, MD, Endoscopist, Endoscopic Research Department; *ORCID: 0000-0001-5730-3684*

Anastasia S. Frolova, Resident

Artem V. Tupylenko, MD, Endoscopist, Senior Researcher, Endoscopic Research Department; *ORCID: 0000-0003-4299-3269*

Vladislav I. Oldakovskiy, MD, endoscopist, junior researcher, endoscopic examination department; *ORCID: 0000-0002-8805-8164*

Tatyana N. Budkina, MD, PhD, endoscopist, senior researcher, endoscopic examination department; *ORCID: 0000-0002-7379-7298*

Nikolay N. Murashkin, Professor, DSc (Medicine), Deputy Director for Analytical Work, dermatovenereologist

Corresponding author:

Grigory A. Korolev

e-mail:

Korolev G.A@yandex.ru

SUMMARY

Relevance. Intestinal lymphangiectasia is a very rare condition that causes damage to the lymphatic capillaries of the small intestine. This condition is associated with the development of lymphopenia.

The purpose of this study is to provide up-to-date information on the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of patients with intestinal lymphangiectasia.

The main part. There are primary and secondary lymphangiectasia. Primary lymphangiectasia is congenital and is most likely genetically determined. It is characterized by morphological failure of the lymphatic capillary wall, which manifests itself in the absence of valves, endothelial defects, and weakness of the connective tissue framework. This leads to overstretching and increased permeability of the lymphatic vessels, even when the lymphatic pressure is normal. Secondary develops against the background of a disease that leads to obstruction of the lymphatic vessels, which leads to an increase in lymphatic pressure. The consequence of lymphopenia is the formation of the syndrome of exudative enteropathy. Loss of plasma proteins leads to hypoalbuminemia, a decrease in plasma oncotic pressure and hypoproteinemic edema. Loss of lymphocytes turns into lymphopenia and secondary immunodeficiency. Loss of fats and vitamins leads to steatorrhea, hypocholesterolemia, deficiency.

Conclusion. The key step in the treatment of intestinal lymphangiectasia is diet and symptomatic therapy. In the case of secondary lymphangiectasia, the priority is to eliminate the underlying cause of lymphostasis.

Keywords: Waldmann's disease, intestinal lymphangiectasia

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Lokhmatov M.M., Korolev G.A., Frolova A.S., Tupylenko A.V., Oldakovskiy V.I., Budkina T.N., Murashkin N.N. Intestinal lymphangiectasia. *Filin's Clinical endoscopy*. 2026;68(2):23-29. (in Russ.) doi:10.31146/2415-7813-endo-68-2-23-29.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная лимфангиэктазия (КЛ) – это редкое заболевание, обусловленное врожденным нарушением развития или приобретённым повреждением лимфатических капилляров кишечника. Эта патология приводит к их расширению и экстравазации лимфатического содержимого в просвет кишечника, что вызывает энтеропатию с потерей белка [1, 2].

Наиболее весомый вклад в описание первичной кишечной лимфангиэктазии (ПКЛ) внес патологоанатом Фредерик Уолдрон Уипл. В 1945 году он описал характерные изменения в стенке кишечника – «расширенные и переполненные лимфой лимфатические капилляры, воспаление и фиброз». Его работы заложили фундамент для гистологической диагностики

нарушений лимфатической системы кишечника, включая первичную кишечную лимфангиэктазию. Решающий шаг был сделан в 1961 году, когда группа врачей во главе с Робертом Вальдманом опубликовали работу «Кишечная лимфангиэктазия: энтеропатия с потерей белка». Они впервые подробно описали клиническую картину заболевания у 18 пациентов, выделив триаду симптомов: отеки, гипопроteinемия, лимфопения. Именно эта работа закрепила термин «кишечная лимфангиэктазия», а заболевание в настоящее время также известно как болезнь Вальдмана (БВ). Авторы доказали, что причина симптомов – потеря лимфы через расширенные лимфатические капилляры кишечника [3, 4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Лимфангиэктазию кишечника можно разделить на первичную – врожденную и вторичную – приобретенную. Распространённость ПКЛ заболевания до конца неизвестна. Заболевание обычно манифестирует в раннем детском возрасте, до трех лет [4]. Однако в клинической практике встречаются случаи его верификации и у взрослых пациентов [5]. Достоверной разницы в заболеваемости по гендерному признаку не выявлено, однако некоторые исследования показывают незначительный перевес с преобладанием у мужчин. ПКЛ часто носит спорадический характер, но описаны и семейные случаи, предполагающие аутосомно-рецессивный тип наследования [4, 6].

На сегодняшний день этиология ПКЛ остается не полностью изученной. Наиболее вероятно, что данная патология генетически детерминирована. В фокусе внимания находятся несколько генов, кодирующих ключевые регуляторы лимфангиогенеза: VEGFR3 – основной рецептор для фактора роста эндотелия сосудов, PROX1 – участвует в процессе формирования лимфатической сети, FOX2 – регулирует формирование клапанов в лимфатических сосудах и их зрелость, SOX18 – играет роль на ранних этапах лимфангиогенеза, запуская лимфатическую программу дифференцировки. Гипотеза о нарушении регуляции лимфангиогенеза при первичной лимфангиэктазии кишечника находит подтверждение в современных исследованиях. В работе японских ученых под руководством Нокаги, была установлена измененная экспрессия вышеуказанных регуляторных молекул в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пациентов с ПКЛ. Мутации в этих генах нарушают нормальное формирование лимфатических капилляров, делая их структурно неполноценными – возникает аплазия, гипоплазия или дилатация [7]. Ключевым звеном патогенеза становится морфологическая несостоятельность стенки лимфатических капилляров, которая проявляется в отсутствии клапанов, дефектах эндотелия и слабости соединительнотканного каркаса. Это приводит к тому, что даже нормальное лимфатическое давление вызывает их перерастяжение и повышенную проницаемость. Запускается патологическая последовательность: нарушение архитектоники лимфатических капилляров ведёт к повышенной проницаемости их стенки, что вызывает просачивание лимфы в просвет кишки и интерстиций и, как следствие, развитие синдрома экссудативной энтеропатии. Таким образом, при ПКЛ патология исходит «изнутри» самого капилляра [8]. Кроме того, существует исследование

мутации гена CCBE1, одного из немногих генов, ассоциированных с генерализованной дисплазией лимфатических сосудов [8, 9].

Вторичная кишечная лимфангиэктазия (ВКЛ) развивается как осложнение или симптом других заболеваний, которые вызывают повышение давления в лимфатической системе или обструкцию лимфатических сосудов. Встречается чаще, относительно первичной формы. Ее распространенность напрямую зависит от частоты основных причинных заболеваний в популяции [10].

Этиологические факторы вторичной лимфангиэктазии можно систематизировать следующим образом:

1. Заболевания, вызывающие обструкцию лимфатического оттока: внутрибрюшные опухоли и объемные образования брюшной полости (абдоминальная форма лимфомы Ходжкина, саркомы, карциноид), хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) [9, 11].
2. Заболевания, непосредственно поражающие лимфатическую систему: лимфангиоматоз, генерализованная лимфангиэктазия, тромбоз или обструкция верхней полой вены, грудного протока [9].

На фоне механической обструкции, на том или ином уровне лимфатического русла, развивается лимфостаз, который постепенно приводит к перерастяжению изначально интактных лимфатических капилляров кишечника. Патологическая последовательность разворачивается следующим образом: обструкция лимфатических путей вызывает повышение гидростатического давления в периферических лимфатических сосудах, что приводит к патологической дилатации и разрыву ранее нормальных лимфатических капилляров и, как итог, истечению лимфы в просвет кишки. Таким образом, при ВКЛ повреждение сосуда происходит «снаружи» из-за механического перерастяжения. Несмотря на разницу в пусковых механизмах, общий конечный путь универсален для обеих форм. Следствием лимфопении является формирование синдрома экссудативной энтеропатии. Потеря белков плазмы ведёт к гипоальбуминемии, снижению онкотического давления плазмы и гипопропротеинемическим отёкам. Потеря лимфоцитов оборачивается лимфопенией и вторичным иммунодефицитом. Потеря жиров и жирорастворимых витаминов приводит к стеаторее, гипохолестеринемии, дефициту витаминов А, D, Е, К и потере незаменимых жирных кислот [11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина КЛ, независимо от ее происхождения, является прямым следствием патогенеза – потери лимфы в просвет кишечника. Манифестация заболевания формируется за счет трех ключевых патофизиологических процессов: экссудативной

энтеропатии, лимфопении и мальабсорбции липидов [12]. Доминирующим клиническим проявлением выступает отечный синдром, характеризующийся развитием периферических отеков мягких тканей дистальных отделов нижних конечностей,

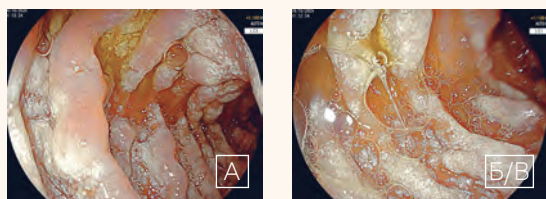


Рис. 1. Эндоскопическая картина первичной кишечной лимфангиэктазии в двенадцатиперстной кишке у девочки 10 лет (эзофагогастродуоденоскопия).

Fig. 1. Endoscopic picture of primary intestinal lymphangiectasia in the duodenum in a 10-year-old girl (esophagogastroduodenoscopy).

с возможной генерализацией вплоть до анасарки [13]. Были также выявлены эхографические признаки асцита у плода [14]. Параллельно наблюдается развитие синдрома мальабсорбции, характеризующегося стеатореей с выделением обильного зловонного ахолического кала с повышенным содержанием жирных кислот и нейтрального жира. Нарушение абсорбции липидов сопряжено с дефицитом жирорастворимых витаминов: дефицит витамина К проявляется геморрагическим синдромом, гиповитаминоз витамина D приводит к остеомалации и мышечной дистрофии [15, 16], недостаточность витамина А вызывает ксерофтальмию и гемералопию, а дефицит

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время диагностика кишечной лимфангиэктазии представляет собой комплексный многоуровневый процесс, который включает в себя эндоскопические методы и морфологические исследования биопсийного материала, а также методы лучевой диагностики и лабораторные исследования.

При проведении ЭГДС макроскопическими маркерами заболевания служат множественные белесоватые пятна, визуализируемые на слизистой оболочке тонкой кишки и описываемые как «снежинки», или придающие ворсинкам кремово-желтый оттенок, что патогномонично для скопления хиломикронов в дилатированных лимфатических капиллярах (рис. 1, 2). Чувствительность метода может быть повышена за счет предварительной липидной нагрузки (прием

витамина Е может обуславливать неврологические расстройства и гемолиз [17]. Важнейшим диагностическим маркером является лимфопения, возникающая вследствие потери лимфоцитов с кишечной лимфой. Значительное снижение количества Т-клеток и иммуноглобулинов приводит к вторичному иммунодефициту, что клинически выражается в повышенной восприимчивости к оппортунистическим, вирусным и грибковым инфекциям, а также может сопровождаться нарушением клеточно-опосредованных иммунных реакций. Хронический характер заболевания обуславливает развитие общих нутритивных нарушений: прогрессирующее снижение массы тела, мышечная атрофия, задержка физического развития у детей, общая слабость и снижение толерантности к физической нагрузке. Вторичные метаболические расстройства включают электролитный дисбаланс, гипокальциемию, дефицит незаменимых жирных кислот и гипохолестеринемию. Клиническое течение характеризуется вариабельной выраженностью симптомов – от субклинических форм до тяжелых жизнеугрожающих состояний. Надо отметить, что при вторичных лимфангиэктазиях кишечника клиническая картина часто наслаивается на симптомы основного заболевания, что может затруднять первичную диагностику [4, 6, 18, 19].

длинноцепочечных триглицеридов за 24–72 часа до исследования) [20, 21].

«Золотым стандартом» диагностики КЛ является гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки [6]. Гистологическая картина характеризуется наличием резко расширенных лимфатических капилляров в собственной пластинке и подслизистой основе при отсутствии признаков воспаления или атрофии ворсинок [22, 23]. Стандартная биопсия из двенадцатиперстной кишки может быть неинформативной при сегментарном или дистальном характере поражения [6].

В подобных случаях незаменимым методом становится капсульная эндоскопия, позволяющая неинвазивно оценить всю поверхность тонкой кишки,

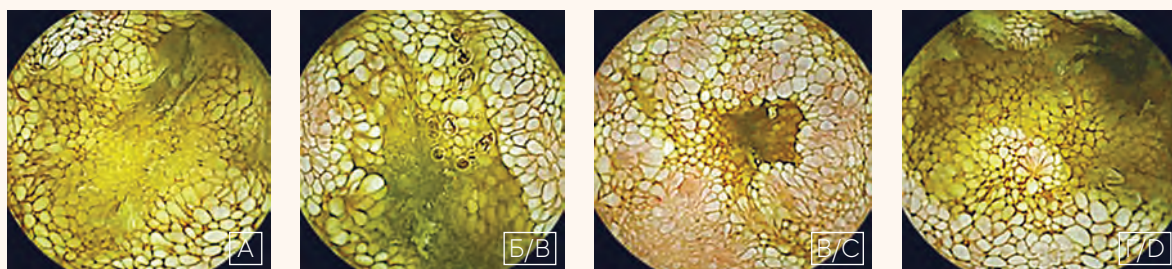


Рис. 2. Эндоскопическая картина первичной кишечной лимфангиэктазии в подвздошной кишке у мальчика 8 лет (видеокапсульная энтероскопия).

Fig. 2. Endoscopic picture of primary intestinal lymphangiectasia in the ileum of an 8-year-old boy (video capsule enteroscopy).

определить распространенность и топографию поражения. К ограничениям метода относится невозможность получения биопсийного материала [20, 24].

Для решения этой задачи применяется баллонная энтероскопия, которая обеспечивает не только детальную визуализацию патологических участков на всем протяжении тонкой кишки, но и позволяет произвести прицельную биопсию, что делает ее наиболее информативным методом для окончательной верификации диагноза кишечная лимфангиэктазия [25, 26].

Неинвазивные методы визуализации играют ключевую роль в комплексной оценке состояния пациента, выявлении осложнений и проведении дифференциальной диагностики. При проведении рентгеноконтрастного исследования с барием могут визуализироваться утолщенные складки слизистой оболочки и нодулярные образования, соответствующие лимфангиэктазам [27].

Также информативными методами являются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. КТ-картина часто включает: диффузное утолщение стенки тонкой кишки; симптом «ореола», состоит из гиподенсного внутреннего кольца (отек подслизистой основы и дилатированные лимфатические капилляры) и более плотного внешнего мышечного кольца, а также наличие косвенных признаков: асцит, плевральный выпот, отек брыжейки [28].

Безконтрастная магнитно-резонансная лимфография, позволяет непосредственно визуализировать лимфангиэктазы в стенке кишки как зоны гиперинтенсивного сигнала, а также оценить состояние забрюшинного пространства и грудного протока [30].

Лимфосцинтиграфия может демонстрировать патологическое накопление радиофармпрепарата в просвете кишечника, подтверждая факт лимфорей, однако в рутинной практике применяется редко [31, 32].

Лабораторные исследования направлены на подтверждение синдрома экссудативной энтеропатии

и выявление сопутствующих нарушений. Ключевым биохимическим маркером является клиренс α 1-антитрипсина. Данный белок устойчив к ферментативному расщеплению в кишечнике, а его повышенная экскреция с калом (>24 мл/24 ч у детей и >15 мл/24 ч у взрослых) является прямым доказательством потери белка через желудочно-кишечный тракт [33].

В сыворотке крови регистрируется выраженная гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия (снижены IgG, в меньшей степени – IgA и IgM) и абсолютная лимфопения, затрагивающая преимущественно популяцию CD4+ Т-лимфоцитов [21].

Важным компонентом обследования является оценка нутритивного статуса: определение уровней жирорастворимых витаминов (A, D, E, K), микроэлементов (цинк, селен, железо) и незаменимых жирных кислот для своевременной коррекции дефицитов [6].

Таким образом, диагностика кишечной лимфангиэктазии требует мультидисциплинарного подхода, объединяющего данные эндоскопии, морфологии, лучевых методов и лабораторных анализов. Алгоритм обследования логично начинать со скрининговых методов: определения клиренса α 1-антитрипсина и проведения КТ/МРТ для оценки состояния кишечника и исключения осложнений. ЭГДС с биопсией является методом первого выбора для верификации. При отрицательном результате и высокой клинической вероятности показано проведение капсульной эндоскопии, с последующим проведением баллонной энтероскопии для получения биопсийного материала. Такой последовательный и комплексный подход позволяет установить точный диагноз, провести дифференциальную диагностику с вторичными формами КЛ и иными причинами экссудативной энтеропатии, а также незамедлительно начать патогенетическую терапию, направленную на коррекцию нутритивных нарушений и предотвращение прогрессирования заболевания [6].

ЛЕЧЕНИЕ

Основополагающим принципом является дифференциация между первичной (идиопатической) и вторичной формами заболевания, поскольку во втором случае усилия прежде всего должны быть направлены на устранение основного заболевания, что может привести к полному регрессу лимфангиэктазии. В случае же ПКЛ основой консервативного лечения является диетотерапия, целью которой является снижение объема лимфы, формирующейся в кишечной стенке. Достигается это за счет строгого ограничения потребления длинноцепочечных триглицеридов, которые после всасывания энтероцитами образуют хиломикроны и транспортируются исключительно через лимфатическую систему, создавая значительную нагрузку. Их замещение среднецепочечными триглицеридами является патогенетически обоснованным, поскольку среднецепочечные, абсорбируясь,

поступают непосредственно в портальный кровоток, минуя лимфатические капилляры. Параллельно необходима диета с высоким содержанием белка для компенсации массивных энтеропатий и дополнительное назначение жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) для коррекции их неизбежного дефицита. Мониторинг эффективности диетотерапии включает не только клиническую оценку (редукция отеков, диареи), но и регулярный лабораторный контроль уровня альбумина, иммуноглобулинов и жирорастворимых витаминов в сыворотке крови. Важным дополнительным, хотя и не абсолютным, маркером служит уровень фекального α 1-антитрипсина, который отражает степень потери белка и обычно снижается на фоне успешного лечения, даже если не нормализуется полностью, что подчеркивает симптоматический, а не куративный характер вмешательства. В случаях,

когда ответ на диетотерапию оказывается неполным или отсутствует вовсе, терапевтический алгоритм предполагает переход к фармакотерапии второй линии. Выбор конкретного агента в настоящее время все в большей степени определяется данными топоческой диагностики (с помощью капсульной эндоскопии, МР-лимфангиографии), позволяющей дифференцировать очаговое поражение от диффузного или генерализованного [34, 35, 36].

Для пациентов с изолированным кишечным поражением, особенно с выраженным диарейным синдромом, исторически применяется октреотид – синтетический аналог соматостатина [37]. Его предполагаемый механизм действия включает ингибирование секреции вазоактивных кишечных пептидов и снижение абсорбции жиров, однако при распространенных, генерализованных формах лимфангиэктазии его эффективность признана ограниченной, а достигнутые улучшения часто носят транзитный характер [38].

Современный взгляд на терапию распространенных форм ПКЛ смещается в сторону таргетных препаратов, ингибирующих сигнальный путь mTOR, таких как сиролimus (рапамицин) и эверолимус [39]. Их фундаментальное преимущество заключается в воздействии на саму патофизиологическую основу заболевания – неконтролируемую пролиферацию лимфатических эндотелиальных клеток. Подавляя пролиферацию и вызывая апоптоз, эти препараты способствуют ремоделированию лимфатических капилляров. Клинические наблюдения демонстрируют, что ответ на терапию сиролимусом у пациентов

с генерализованной формой может наступать быстрее (в течение нескольких недель), чем у пациентов с изолированным кишечным поражением (несколько месяцев), что, вероятно, отражает системный характер воздействия препарата на всю лимфатическую сеть организма. Однако длительная терапия ингибиторами mTOR сопряжена с риском серьезных побочных эффектов (цитопения, гиперлипидемия, гипергликемия, нарушение функции почек, лимфедема), требующих тщательного мониторинга концентрации препарата в крови [1, 36, 39].

Для пациентов с четко верифицированной очаговой формой лимфангиэктазии методами выбора являются интервенционные подходы, целью которых является радикальное устранение патологического участка. Хирургическая резекция пораженного сегмента кишки долгое время считалась единственным методом, потенциально ведущим к излечению. Однако с развитием рентгенохирургических технологий приоритетным и менее инвазивным методом стала суперселективная эмболизация патологически измененных лимфатических сосудов, позволяющая добиться стойкой ремиссии с минимальными рисками и сокращением сроков лечения [40, 41]. В рамках поддерживающей терапии важное место занимает коррекция тяжелых осложнений заболевания. Парентеральное введение альбумина показано при клинически значимых отеках или асците, а не для коррекции гипоальбуминемии как таковой. Заместительная терапия иммуноглобулинами проводится не рутинно, а только в условиях рецидивирующих инфекций на фоне тяжелой гипогаммаглобулинемии [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современное ведение кишечной лимфангиэктазии трансформировалось в сторону персонализированной модели, где выбор стратегии – нутритивной, медикаментозной или интервенционной терапии – определяется результатом тщательного

морфофункционального обследования для определения характера и распространенности лимфатической дисфункции. Несмотря на редкость, это заболевание является серьезным и требует мультидисциплинарного подхода и дальнейших исследований в области генетики.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Lopez R.N., Day A.S. Primary intestinal lymphangiectasia in children: A review. *J Paediatr Child Health*. 2020 Nov;56(11):1719–1723. doi: 10.1111/jpc.14837.
2. Walker-Smith J.A., March S. Diseases of the small intestine in children, 4th ed. Oxford: ISIS; 1999.
3. Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, Gordon RS jr. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". *Gastroenterology*. 1961 Sep;41:197–207.
4. Vignes S., Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(5). doi: 10.1186/1750-1172-3-5.
5. Huber R., Semmler G., Mayr A., Offner F., Datz C. Primary intestinal lymphangiectasia in an adult patient: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2020 Dec 28;26(48):7707–7718. doi: 10.3748/wjg.v26.i48.7707.
6. Vignes S., Uzzan M., Arrivé L. et al. Primary intestinal lymphangiectasia: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). *Orphanet J Rare Dis*. 2025;(20)356. doi: 10.1186/s13023-025-03657-9
7. Hokari R., Kitagawa N., Watanabe C. et al. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;23(7 Pt 2): e88–95. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05225.x.
8. Alders M., Hogan B.M., Gjini E. et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1272–4. doi: 10.1038/ng.484.
9. Parfenov A.I., Krums L.M. Protein-losing enteropathy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(2):4–9. (in Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178924-9. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Энтеропатия с потерей белка. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):4–9. doi: 10.17116/terarkh20178924-9.
10. Najjar A.M.M., Babensi N.K., Ghazal A. et al. A late diagnosis of primary intestinal lymphangiectasia in a Syrian girl. *Clin Case Rep*. 2023 Oct 6;11(10): e7980. doi: 10.1002/ccr3.7980.

11. Van Kruiningen H.J., Hayes A.W., Colombel J.F. Granulomas obstruct lymphatics in all layers of the intestine in Crohn's disease. *APMIS*. 2014 Nov;122(11):1125-9. doi: 10.1111/apm.12268.
12. Hashemi J., Farhoodi M., Farrokh D., Pishva A. Congenital intestinal Lymphangiectasia: report of a case. *Iran J Radiol*. 2008;5(4):189-193.
13. Wang X., Jin H., Wu W. Primary Intestinal Lymphangiectasia Manifested as Unusual Edemas and Effusions: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10): e2849. doi: 10.1097/MD.0000000000002849.
14. Schmider A., Henrich W., Reles A., Vogel M., Dudenhausen J.W. Isolated fetal ascites caused by primary lymphangiectasia: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jan;184(2):227-8. doi: 10.1067/mob.2001.106756.
15. Sahli H., Ben Mbarek R., Elleuch M., Azzouz D., Meddeb N., Chéour E., Azzouz M.M., Sellami S. Osteomalacia in a patient with primary intestinal lymphangiectasis (Waldmann's disease). *Joint Bone Spine*. 2008 Jan;75(1):73-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.01.045.
16. Thapaliya I., Yadav J. Hypocalcaemic tetany linked to vitamin D deficiency and hypomagnesemia in primary intestinal lymphangiectasia: a literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Feb 28;86(4):2049-2057. doi: 10.1097/MS9.0000000000001850.
17. Fabisiak N., Fabisiak A., Watala C., Fichna J. Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Nov/Dec;51(10):878-889. doi: 10.1097/MCG.0000000000000911.
18. Munck A., Sosa Valencia G., Faure C. et al. Suivi de long cours des lymphangiectasies intestinales primitives de l'enfant. A propos de six cas [Long-term followup of primary intestinal lymphangiectasia in the child. Six case reports]. *Arch Pediatr*. 2002 Apr;9(4):388-91. French. doi: 10.1016/s0929-693x(01)00799-0.
19. Braamskamp M.J., Dolman K.M., Tabbers M.M. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr*. 2010 Oct;169(10):1179-85. doi: 10.1007/s00431-010-1235-2.
20. Lee J., Kong M.S. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by endoscopy following the intake of a high-fat meal. *Eur J Pediatr*. 2008 Feb;167(2):237-9. doi: 10.1007/s00431-007-0445-8.
21. Sanges S., Germain N., Vignes S. et al. Protein-losing Enteropathy as a Complication and/or Differential Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1461-1472. doi: 10.1007/s10875-022-01299-1.
22. Vardy P.A., Lebenthal E., Shwachman H. Intestinal lymphangiectasia: a reappraisal. *Pediatrics*. 1975 Jun;55(6):842-51.
23. Calabrese C., Pironi L., Di Febo G. Capsule endoscopy revealing small-intestinal lymphangiectasia and GI stromal tumor polyps in neurofibromatosis type 1. *Gastrointest Endosc*. 2006 Jul;64(1):130-1; discussion 131. doi: 10.1016/j.gie.2006.01.032.
24. Oh T.G., Chung J.W., Kim H.M., Han S.J., Lee J.S., Park J.Y., Song S.Y. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by capsule endoscopy and double balloon enteroscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2011 Nov 16;3(11):235-40. doi: 10.4253/wjge.v3.i11.235.
25. Gay G., Delvaux M., Frederic M. Capsule endoscopy in non-steroidal anti-inflammatory drugs-enteropathy and miscellaneous, rare intestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep 14;14(34):5237-44. doi: 10.3748/wjg.14.5237.
26. Chamouard P., Nehme-Schuster H., Simler J.M., Finck G., Baumann R., Pasquali J.L. Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia. *Dig Liver Dis*. 2006 Sep;38(9):699-703. doi: 10.1016/j.dld.2006.01.027.
27. Steines J.C., Larson J.H., Wilkinson N., Kirby P., Goodheart M.J. Intestinal lymphangiectasia mimicking primary peritoneal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4): e9-e11. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.009.
28. Fakhri A., Fishman E.K., Jones B., Kuhajda F., Siegelman S.S. Primary intestinal lymphangiectasia: clinical and CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1985 Jul-Aug;9(4):767-70.
29. Yang D.M., Jung D.H. Localized intestinal lymphangiectasia: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan;180(1):213-4. doi: 10.2214/ajr.180.1.1800213.
30. Liu N.F., Lu Q., Wang C.G., Zhou J.G. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein losing enteropathy. *Lymphology*. 2008 Sep;41(3):111-5.
31. Ingle S.B., Hinge Ingle C.R. Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World J Clin Cases*. 2014 Oct 16;2(10):528-33. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.528.
32. So Y., Chung J.K., Seo J.K. et al. Different patterns of lymphoscintigraphic findings in patients with intestinal lymphangiectasia. *Nucl Med Commun*. 2001 Nov;22(11):1249-54. doi: 10.1097/00006231-200111000-00013.
33. Amiot A. Gastro-entéropathies exsudatives. *Rev Med Interne*. 2015;36:467-73.
34. Phan C.T., Tso P. Intestinal lipid absorption and transport. *Front Biosci*. 2001 Mar 1;6: D299-319. doi: 10.2741/phan.
35. Tso P., Nauli A., Lo C.M. Enterocyte fatty acid uptake and intestinal fatty acid-binding protein. *Biochem Soc Trans*. 2004 Feb;32(Pt 1):75-8. doi: 10.1042/bst0320075.
36. Kwon Y., Kim E.S., Choe Y.H., Kim M.J. Individual approach for treatment of primary intestinal lymphangiectasia in children: single-center experience and review of the literature. *BMC Pediatr*. 2021 Jan 7;21(1):21. doi: 10.1186/s12887-020-02447-5.
37. Suehiro K., Morikage N., Murakami M., Yamashita O., Hamano K. Late-onset primary intestinal lymphangiectasia successfully managed with octreotide: a case report. *Ann Vasc Dis*. 2012;5(1):96-9. doi: 10.3400/avd.cr.11.00085.
38. Sari S., Baris Z., Dalgic B. Primary intestinal lymphangiectasia in children: is octreotide an effective and safe option in the treatment? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Oct;51(4):454-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b162.
39. Ingle G.R., Sievers T.M., Holt C.D. Sirolimus: continuing the evolution of transplant immunosuppression. *Ann Pharmacother*. 2000 Sep;34(9):1044-55. doi: 10.1345/aph.19380.
40. Nadolski G.J., Itkin M. Feasibility of ultrasound-guided intranodal lymphangiogram for thoracic duct embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 May;23(5):613-6. doi: 10.1016/j.jvir.2012.01.078.
41. Rajebi M.R., Chaudry G., Padua H.M. et al. Intranodal lymphangiography: feasibility and preliminary experience in children. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Sep;22(9):1300-5. doi: 10.1016/j.jvir.2011.05.003.