

Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями

Е.К. Донюш, З.А. Кондрашова, Ю.А. Поляев, Р.В. Гарбузов

Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Елена Кронидовна Донюш donyush_e_k@rdkb.ru

Сосудистые аномалии (СА) представляют из себя гетерогенную группу заболеваний, связанных с врожденным нарушением ангиогенеза. Единых протоколов и схем терапии системных форм СА в настоящее время не разработано. Многочисленные сообщения показывают преимущества сиролимуса, ингибитора *mTOR*, в качестве хорошо переносимой и эффективной антипролиферативной и антиангиогенной терапии у пациентов с СА. В статье представлены результаты терапии 211 пациентов (100 мальчиков и 111 девочек) с СА (6 – с сосудистыми опухолями и 205 – с сосудистыми мальформациями) в возрасте от 2 месяцев до 17 лет (медиана – 9 лет), получавших терапию сиролимусом в течение 1–86 мес (медиана – 24 мес). Сиролимус назначался в стартовой дозе 0,8 мг/м²/сут перорально в 2 приема с интервалом 12 ч. Концентрация препарата в крови поддерживалась в терапевтическом интервале 6–15 нг/мл. Сопроводительная терапия ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии с 2015 г. назначалась только носителям трахеостомы. При возникновении у пациентов инфекционных эпизодов терапия сиролимусом продолжалась без изменения дозы препарата и не влияла на течение заболевания при условии поддержания терапевтической концентрации. Положительный ответ на терапию отмечался у 89,1 % больных с СА в виде уменьшения размеров сосудистого образования по данным визуального осмотра и инструментального контроля. У всех пациентов отмечался клинический ответ на терапию в виде купирования болевого синдрома, уменьшения/купирования кровотечений и связанной с ними сидеропении, уменьшения/купирования лимфорей, нормализации/улучшения показателей гемостаза, увеличения функциональной активности и качества жизни. За весь период наблюдения (2012–2020 гг.) при приеме сиролимуса не было зарегистрировано ни одного тяжелого нежелательного явления, характерного для посттрансплантационных пациентов, которое требовало бы отмены препарата. В статье представлены 2 клинических случая по опыту использования сиролимуса в лечении больных с капишиформной гемангиоэндотелиомой и обширной венозной мальформацией. Родители дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: сосудистые аномалии, сиролимус, венозная мальформация, капишиформная гемангиоэндотелиома

Для цитирования: Донюш Е.К., Кондрашова З.А., Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В. Опыт использования сиролимуса в лечении детей с сосудистыми аномалиями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):22–31.

Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children

E.K. Donyush, Z.A. Kondrashova, Yu.A. Polyayev, R.V. Garbuzov

Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia

Vascular anomalies (VA) comprise a heterogeneous group of diseases associated with congenital angiogenesis disorder. There are no currently developed unified protocols and treatment regimens for systemic forms of VA. Numerous advantages show sirolimus, an *mTOR* inhibitor, as a well tolerated and effective antiproliferative and antiangiogenic therapy in patients with VA. The article presents the results of treatment of 211 patients with VA (6 patients with vascular tumors and 205 patients with vascular malformations) aged 2 months to 17 years (median – 9 years), who received sirolimus therapy for 1–86 months (median – 24 months). Sirolimus was administered at a starting dose of 0.8 mg/m²/day orally in two doses with an interval of 12 hours. The concentration of the blood preparation was maintained in the therapeutic range of 6–15 ng/ml. Since 2015, concomitant therapy with co-trimoxazole for the prevention of *Pneumocystis pneumonia* has been prescribed only to tracheostomy carriers. When infectious episodes occurred in patients, sirolimus therapy continued without changes in the dose of the drug and did not affect the disease, provided that the therapeutic concentration was maintained. A positive response to therapy was observed in 89.1 % of patients with VA in the form of the size of the vascular mass according to the data of visual examination and instrumental control. All patients showed a clinical response to therapy in the form of relief of pain syndrome, reduction/relief of lymphorrhea, reduction/improvement of hemostasis parameters, and an increase in functional activity and quality. For the entire observation period 2012–2020, when taking sirolimus, not a single severe adverse event occurring in post-transplant patients has been reported that would require discontinuation of the drug. The article presents two clinical cases of sirolimus use in the treatment of patients with kaposiform hemangioendothelioma and extensive venous malformation. Parents are encouraged to use the information in scientific research and publications.

Key words: vascular anomalies, sirolimus, venous malformation, kaposiform hemangioendothelioma

For citation: Donyush E.K., Kondrashova Z.A., Polyayev Yu.A., Garbuzov R.V. Sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):22–31.

Информация об авторах

Е.К. Донуш: к.м.н., доцент, заведующая отделением дневного стационара гематологического и онкологического профиля Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: donyush_e_k@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4252-8829>

З.А. Кондрашова: врач-гематолог отделения дневного стационара гематологического и онкологического профиля Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: z.a.kondrashova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6382-8057>

Ю.А. Поляев: д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9369025@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9554-6414>

Р.В. Гарбузов: д.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9369025@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5287-7889>, SPIN-код: 7590-2400

Information about the authors

E.K. Donyush: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of the Day Hospital of Hematology and Oncology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: donyush_e_k@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4252-8829>

Z.A. Kondrashova: Hematologist of the Day Hospital Department of Hematology and Oncology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: z.a.kondrashova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6382-8057>

Yu.A. Polyayev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Interventional Radiology Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9369025@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9554-6414>

R.V. Garbuzov: Dr. of Sci. (Med.), Doctor of the Interventional Radiology Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9369025@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5287-7889>, SPIN-code: 7590-2400

Вклад авторов

Е.К. Донуш: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

З.А. Кондрашова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

Ю.А. Поляев, Р.В. Гарбузов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.K. Donyush: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

Z.A. Kondrashova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

Yu.A. Polyayev, R.V. Garbuzov: selection of topics for publication, article design development, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Сосудистые аномалии (СА) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, связанных с врожденным нарушением ангиогенеза. СА имеют различную частоту встречаемости, локализацию, степень тяжести клинических проявлений, бывают локальными и генерализованными. Согласно классификации ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) 2018 г. все СА делятся на 2 большие группы: сосудистые опухоли и сосудистые мальформации (таблица) [1].

Сосудистые опухоли характеризуются пролиферацией эндотелиальных клеток, могут быть доброкачественными (гемангиомы), локально агрессивными/редко метастазирующими (гемангиоэндотелиомы, за исключением эпителиоидной) и злокачественными (эпителиоидная гемангиоэндотелиома и ангиосаркома) [2]. У детей наиболее часто встречаются гемангиомы. Врожденные гемангиомы к моменту родов полностью сформированы и могут быстро инволюционировать в течение короткого времени (RICH), частично инволюционировать (PICH) или не инволюционировать вообще (NICH).

Инфантильная гемангиома возникает в течение первых 2 мес после рождения. В настоящее время существуют 2 теории ее возникновения. Согласно 1-й теории, причиной возникновения инфантильной гемангиомы является ткань плаценты, проникающая

в ткани плода во время беременности или родов, согласно 2-й — прогениторные стволовые клетки, обнаруживаемые в циркуляции у пациентов [3]. Наиболее часто, по данным P. Dickinson et al., инфантильные гемангиомы выявляются у маловесных недоношенных девочек, родившихся от беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения [4]. В терапии проблемных инфантильных гемангиом в настоящее время успешно используют пропранолол в дозе 2–3 мг/кг/сут в 2–3 приема [5].

Другие сосудистые опухоли, например КНЕ, инфильтративно поражают кожу, подкожную клетчатку, мышечные слои, и могут стать причиной развития синдрома Казабаха–Мерритт, тяжелой вторичной коагулопатии потребления с летальностью до 14–24 % [6]. Убедительных результатов эффективности использования стероидов, цитостатиков (винкристин, циклофосфан, актиномицин) и препаратов интерферона-α для лечения КНЕ не получено [7].

Сосудистые мальформации представляют собой морфогенетическую аномалию сосудистой сети без пролиферации эндотелиальных клеток, следовательно, не могут регрессировать [8]. Сосудистые мальформации развиваются до рождения ребенка и растут вместе с ним. При травмах, инфекционных заболеваниях, гормональных изменениях рост сосудистых мальформаций может ускоряться.

Классификация СА (ISSVA, 2018)
Classification of VA (ISSVA, 2018)

Сосудистые опухоли <i>Vascular tumors</i>	Сосудистые мальформации <i>Vascular malformations</i>
Доброкачественные: Benign: • инфантильная (младенческая) гемангиома <i>infantile (infant) hemangioma</i> • врожденная гемангиома (RICH, NICH, PICH) <i>congenital hemangioma (RICH, NICH, PICH)</i> • пучковая ангиома <i>tufted angioma</i> • веретенноклеточная гемангиома <i>spindle cell hemangioma</i> • эпителиоидная гемангиома <i>epithelioid hemangioma</i> • пиогенная гранулема (дольчатая капиллярная гемангиома) <i>pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma)</i> • другие <i>other</i>	Простые: Simple: • капиллярные (CM) <i>capillary</i> • венозные (VM) <i>venous</i> • лимфатические (LM) <i>lymphatic</i> • артериовенозные (AVM) <i>arteriovenous</i> • артериовенозная фистула (AVF) <i>arteriovenous fistula</i>
Пограничные (локально агрессивные): Borderline (locally aggressive): • капошиформная гемангиоэндотелиома (КНЕ) <i>kaposiform hemangioendothelioma (KHE)</i> • ретиформная гемангиоэндотелиома <i>retiform hemangioendothelioma</i> • папиллярная внутрилимфатическая ангиоэндотелиома (PILA), опухоль Дабска <i>papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA), Dabsk tumor</i> • композитная гемангиоэндотелиома <i>composite hemangioendothelioma</i> • псевдомиогенная гемангиоэндотелиома <i>pseudomyogenic hemangioendothelioma</i> • полиморфная гемангиоэндотелиома <i>polymorphic hemangioendothelioma</i> • гемангиоэндотелиома не определенная <i>hemangioendothelioma not defined</i> • саркома Капоши <i>Kaposi's sarcoma</i> • другие <i>other</i>	Комбинированные: Combined: CVM, CLM, LVM, CLVM, CAVM, CLAVM, CVAVM, CLVAVM
Злокачественные: Malignant: • ангиосаркома <i>angiosarcoma</i> • эпителиоидная гемангиоэндотелиома <i>epithelioid hemangioendothelioma</i> • другие <i>other</i>	• Аномалии по названию крупных сосудов (трупкулярные/стволовые) <i>Abnormalities in the name of large vessels (truncular/stem)</i> • СА, связанные с другими аномалиями (синдромы и другие) <i>VA associated with other anomalies (syndromes and others)</i>

VM и комбинированные мальформации с венозным компонентом и низкой скоростью кровотока могут приводить к развитию локальной внутрисосудистой коагулопатии потребления, формированию флеболитов и болевого синдрома [8, 9]. Для уменьшения болевого и отеочного синдромов рекомендуется использовать компрессионное белье, венотоники, низкомолекулярные гепарины.

LM и комбинированные мальформации с лимфатическим компонентом могут приводить к значительному обезображиванию пациента вследствие гипертрофии мягких тканей (рис. 1) и костей скелета.

При вовлечении в патологический процесс костной ткани развивается массивный остеолит, синдром Горхема или «исчезающая кость» [10, 11]. При диффузных LM органов грудной клетки и брюшной



Рис. 1. Обширная лимфангиома шеи
Fig. 1. Extensive lymphangioma of the neck

полости возникают хилезные выпоты с нарушением функции органов. Возникающая лимфорея может приводить к развитию гипо- и диспротеинемии, вторичному иммунодефицитному состоянию. Блеббинг клеток кожи способствует развитию целлюлита и тяжелых инфекций. Стандарты терапии LM не разработаны, применяются препараты интерферона- α [12, 13], бифосфонаты при остеоллизе [14], цитостатики (циклофосфан) [15], бевацизумаб (авастин) [16].

В качестве хирургической коррекции VM и LM применяются склеротерапия, иссечение с «дебалкингом», криотерапия и электрокоагуляция. Для коррекции CM используется лазеротерапия.

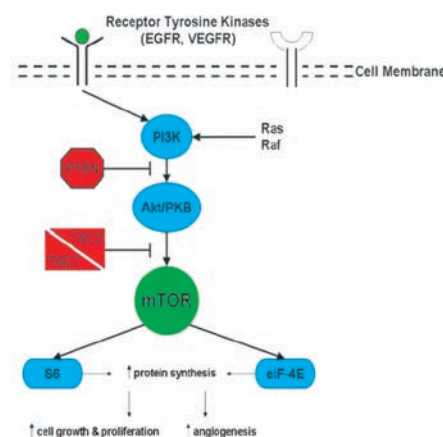
СА могут значительно нарушать качество жизни ребенка, приводить к обезображиванию внешности, ограничению физической активности, развитию жизнеугрожающих состояний (патология гемостаза, инфекционные осложнения, сдавление жизненно важных органов). Единые протоколы и схемы терапии для пациентов с СА в настоящее время не разработаны. Радикальная хирургическая коррекция не всегда возможна вследствие обширности поражения, близости жизненно важных органов и часто связана с возникновением рецидивов заболевания.

В 2008–2011 гг. в литературе появились первые сообщения по использованию сиролимуса в качестве антипролиферативного агента для лечения СА у детей [17, 18].

Рапамицин (сиролимус) относится к природным антибиотикам с иммуносупрессивным эффектом. Он является макроциклическим лактоном, продуктом метаболизма бактерии *Streptomyces hygroscopicus* с острова Пасхи (Rapa Nui), от которого и получил свое название. Впервые рапамицин был выделен Суреном Сегалом и др. в 1972 г. и длительное время применялся как противогрибковый агент [19]. Впоследствии было показано, что рапамицин обладает свойствами иммунодепрессанта, предотвращая активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов за счет блокирования кальций-опосредованной и кальций-независимой внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов интерлейкина-2 (ИЛ-2) и других факторов роста (Kuo et al., 1992). Сиролимус, аналогично циклоспоруину и такролимусу, образует в клетке комплекс с иммунофилином — белком FKBP-12. Однако комплекс сиролимуса с FKBP-12 ингибирует не кальциневрин, а киназу mTOR (mammalian target of rapamycin — мишень рапамицина у млекопитающих), которая является ключевым ферментом регуляции клеточного цикла, останавливая его на границе периодов G0 и S (Brown et al., 1994).

Белок mTOR, открытый в 1991 г., т. е. почти через 20 лет после выявления и использования рапамицина в качестве антибиотика, имеет молекулярную массу 289 кДа и относится к классу серин-треониновых протеинкиназ. Он действует как универсальный выключатель многочисленных клеточных процессов, включающих клеточный катаболизм, клеточный анаболизм, клеточную подвижность, ангиогенез

и клеточный рост [20, 21]. mTOR регулируется фосфотидилинозитол-3-киназой (PI3K) (рис. 2). Мутации в комплексе туберозного склероза, супрессорных белках TSC1 и TSC2, которые располагаются «выше» белка mTOR в сигнальном пути, приводят к развитию у человека туберозного склероза и лимфангиолейомиоматоза [13]. Сиролимус с успехом используется в лечении этих заболеваний, приводя к значительному сокращению опухолевых образований [22]. Применение сиролимуса и других ингибиторов mTOR при заболеваниях, в основе которых лежит нарушение в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR (EGFR-, RAS- и PTEN-патии), дает аналогичный эффект [23].



Критерий 2. Отсутствие специфических средств лечения.

Критерий 3. Анализ научных данных дает основание предположить, что данным препаратом может быть достигнут эффект (куративный или паллиативный) у данного пациента.

Решение о назначении препарата с антипролиферативной целью у детей принимается консилиумом врачей медицинского учреждения с оформлением протокола врачебной комиссии и подписанием информированного согласия.

За период 2012–2020 гг. в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова терапия сиролимузом была назначена 211 пациентам с различными СА (6 – с сосудистыми опухолями и 205 – с сосудистыми мальформациями). Среди них 25 больных с синдромом Клиппеля–Треноне, 5 – с КНЕ, 5 – с синдромом Бина, 4 – с синдромом Протея, 3 – с CLOVES-синдромом, 3 – с FAVA. Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1,1 (100 мальчиков и 111 девочек). Средний возраст детей – 9,2 года, медиана – 9 лет (от 2 месяцев до 17 лет). У 49,3 % пациентов отмечались признаки сидеропении (23,4 % – железодефицитная анемия различной степени тяжести, 25,9 % – латентный дефицит железа). Длительность терапии составляла от 1 до 86 мес, медиана – 24 мес. Сиролимуз назначался в стартовой дозе 0,8 мг/м²/сут перорально в 2 приема с интервалом 12 ч. Концентрация препарата в крови поддерживалась в терапевтическом интервале 6–15 нг/мл, доза препарата составляла 0,125–4 мг/сут. Сопроводительная терапия ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии с 2015 г. назначалась только носителям трахеостомы. При возникновении у пациентов инфекционных эпизодов терапия сиролимузом продолжалась без изменения дозы препарата и не влияла на течение заболевания при поддержании концентрации в терапевтическом интервале 6–15 нг/мл. До начала и во время терапии сиролимузом проводился регулярный лабораторный и инструментальный контроль состояния пациентов. В перечень обязательных лабораторных исследований входили: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, ретикулоцитов, скорость оседания эритроцитов; биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, общий и прямой билирубин, печеночные трансаминазы, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, глюкоза, холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности, железо сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, ферритин); иммуноглобулины А, М, G; коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, D-димер); общий анализ мочи. С учетом влияния сиролимуза на липидный обмен (гиперлипидемия) проводилась оценка рисков тромбообразования –

определение уровня естественных антикоагулянтов (антитромбин-3, протеин С, протеин S), гомоцистеина, липопротеина А, антител к кардиолипину и бета-2-гликопротеину-1, волчаночного антикоагулянта. Выполнялся ультразвуковой контроль состояния органов брюшной полости, почек, электрокардиография. Сосудистые образования исследовались с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Обязательным был также визуальный контроль сосудистого образования (фотофиксация родителями/опекунами пациента ежеквартально).

Результаты

Положительный ответ на терапию отмечался у 89,1 % пациентов с СА в виде уменьшения размеров сосудистого образования по данным визуального осмотра, ультразвукового исследования (УЗИ), УЗДГ, КТ или МРТ. У всех больных отмечался клинический ответ на терапию в виде купирования болевого синдрома, уменьшения/купирования кровотечений и связанной с ними сидеропении, уменьшения/купирования лимфореи, нормализации/улучшения показателей гемостаза, увеличения функциональной активности и качества жизни.

За весь период наблюдения с 2012 по 2020 г. при приеме сиролимуза не было зарегистрировано ни одного тяжелого нежелательного явления, характерного для посттрансплантационных пациентов, которое требовало бы отмены препарата, а именно: мукозиты, нейтропения, тромбоцитопения, повышение печеночных трансаминаз, гипергликемия, диарея. Среди побочных эффектов, зарегистрированных у 211 пациентов с СА, получавших терапию сиролимузом с антипролиферативной целью и имевших концентрацию препарата в крови в терапевтическом диапазоне 6–15 нг/мл, наиболее часто отмечались рецидивирующие стоматиты – 25,74 %. У 10,92 % детей была выявлена дислипидемия, у 6,24 % – повышение уровня холестерина в крови выше исходного. Данные побочные эффекты были легко контролируемы и не требовали отмены препарата.

Ниже представлены 2 клинических случая, демонстрирующие эффективность терапии сиролимузом при КНЕ (сосудистая опухоль) и обширной VM верхней конечности и грудной клетки (сосудистая мальформация) у детей, наблюдавшихся в отделении дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2014–2020 гг. Родители дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай № 1

Пациент М., 2,5 года, поступил в РДКБ в 2016 г. с жалобами на наличие сосудистого образования в области правого бедра и ягодицы, укорочение левой нижней конечности, хромоту.

Из анамнеза известно: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания в 6, 18, 35 нед, срочных самостоятельных родов с ранним излитием околоплодных вод, короткой пуповиной. Масса при рождении — 3610 г, длина — 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Профилактические прививки по возрасту. Аллергоанамнезотягощен по atopическому дерматиту.

Со 2-го полугодия жизни у ребенка появились красные сосудистые пятна на коже правой ягодицы с тенденцией к росту. Мальчик наблюдался сосудистыми хирургами по месту жительства с диагнозом «капиллярная дисплазия правой подвздошной области», лечения не получал, начал хромать при ходьбе. В возрасте 1 года 4 месяцев укорочение левой нижней конечности составляло 0,4 см, в возрасте 1 года 8 месяцев — 1,8 см.

При госпитализации в РДКБ в мае 2016 г. в области правой ягодицы с переходом на правое бедро определялось плоское сосудистое образование красного цвета, горячее на ощупь, без нарушения трофики тканей (рис. 3). У пациента отмечался болевой синдром, вынужденное положение правой нижней конечности, которая была удлинена на 2 см. Ребенок хромал при ходьбе.



Рис. 3. КНЕ правой ягодичной области и верхней трети бедра (до начала терапии сиролимусом и через 3 мес лечения)

Fig. 3. KNE of the right gluteal region and upper third of the thigh (before the start of sirolimus therapy and after 3 months of therapy)

По результатам УЗДГ, ангиографии с 3D-реконструкцией, биопсии образования (гистологическая картина и иммунофенотип) была диагностирована КНЕ правой ягодичной области и верхней трети правого бедра (гиперваскулярное образование с нечеткими контурами, кровоснабжение из париетальных ветвей внутренней подвздошной артерии, латеральной артерии бедра без признаков артериовенозного сброса).

При обследовании выявлены признаки вторичной коагулопатии (повышение уровня D-димера до 10 норм при нормальных уровнях фибриногена и количества тромбоцитов), снижение уровня протеина S до 26 % (норма — 64–168 %). Другие лабораторные показатели находились в пределах референсных значений. Выявлены признаки билиарной дисфункции, реактивные изменения поджелудочной железы по данным УЗИ.

Учитывая прогрессирование заболевания, наличие угрозы для жизни пациента в связи с развитием вторичной коагулопатии, невозможность хирургической коррекции, наличие данных по эффективности

и безопасности применения препарата Рапамун у детей с врожденным пороком развития сосудов, по данным зарубежных исследований, а также собственного опыта, консилиум врачей РДКБ рекомендовал по жизненным показаниям применение препарата Рапамун (sirolimus) ежедневно, длительно, не менее 2 лет. Оформлен протокол врачебной комиссии, подписано информированное согласие. Прием препарата начат 20.06.2016.

Доза сиролимуса откалибрована до достижения терапевтической концентрации в крови в диапазоне 6–15 нг/мл и составила 1 мг/сут (0,5 мг 2 раза в день). Переносимость терапии удовлетворительная.

При госпитализации в отделение дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ в октябре 2016 г. (через 3 мес от начала терапии) отмечалась выраженная положительная динамика по данным визуального осмотра (в области правой ягодицы небольшая припухлость, кожа над образованием не изменена, сосудистая сеть не визуализируется, правая нижняя конечность удлинена на 0,7 см) и результатов УЗДГ (сокращение размеров образования в 2,5 раза) (см. рис. 3). Также на фоне терапии отмечалось купирование болевого синдрома, снижение уровня D-димера до 7 норм. Прием сиролимуса в дозе 1 мг/сут продолжен, концентрация препарата в крови 7,5 нг/мл.

В межгоспитальном периоде в декабре 2016 г. ребенок перенес острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), получал симптоматическую терапию с положительным эффектом. Инфекционный эпизод разрешился без последствий. Отмены терапии или коррекции дозы сиролимуса не требовалось. В феврале 2017 г. у мальчика выявлен латентный дефицит железа, получал курс ферротерапии с положительным эффектом.

При обследовании в РДКБ в апреле 2017 г. (10 мес от начала терапии) сохранялась положительная динамика по данным визуального осмотра (отсутствие изменений кожи, болезненности в области правой ягодицы, правая нижняя конечность удлинена на 0,7 см), полностью купирован болевой синдром, отсутствовало вынужденное положение правой нижней конечности (рис. 4). В коагулограмме отмечалась нормализация уровня D-димера. Выявлена дислипидемия с повышением индекса атерогенности. Концентрация сиролимуса в крови терапевтическая — 7,6 нг/мл, терапия продолжена без изменения дозы препарата.



Рис. 4. КНЕ правой ягодичной области и верхней трети бедра (через 10 мес терапии сиролимусом)

Fig. 4. KNE of the right gluteal region and upper third of the thigh (after 10 months of sirolimus therapy)

При обследовании в РДКБ в октябре 2017 г. (15 мес от начала терапии) сохранялась положительная динамика в виде уменьшения размеров образования по данным УЗДГ, отсутствовала разница в длине нижних конечностей (клинический и стабиллометрический контроль). Выявлены гиперхолестеринемия, дислипидемия с повышением индекса атерогенности. Других изменений лабораторных показателей не отмечалось. Доза сиролимуза увеличена до 1,5 мг/сут под контролем концентрации препарата в крови.

В межгоспитальный период отмечались эпизоды ОРВИ, стоматиты. Получал симптоматическую терапию, в назначении антибактериальных препаратов не нуждался. Терапия сиролимузом не прерывалась, доза препарата не изменялась.

При обследовании в РДКБ в апреле 2018 г. (22 мес от начала терапии) (рис. 5) концентрация сиролимуза терапевтическая — 11 нг/мл, переносимость терапии удовлетворительная. По данным УЗДГ в области мягких тканей правой ягодицы, по латеральной поверхности, на глубине 10 мм от кожи определялся структурно измененный участок без четких контуров размером 7–8 мм с повышенной эхогенностью без патологической васкуляризации. Сохранялась дислипидемия с повышением индекса атерогенности, повышение уровня холестерина до 5,78 ммоль/л. Терапия сиролимузом в дозе 1,5 мг/сут продолжена.

При обследовании в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в октябре 2018 г. (28 мес от начала терапии) сохранялись дислипидемия, повышение уровня холестерина до 5,49 ммоль/л, терапевтическая концентрация сиролимуза в крови (9,3 нг/мл). По данным КТ с контрастным усилением определялись атрофические изменения большой и малой ягодичных мышц справа, подкапсульно структура мышц неоднородна за счет наличия участков пониженной плотности (жидкостный компонент), зон патологического накопления контраста и гиперваскулярных образований в данной области не выявлено. Учитывая результаты проведенного обследования, терапия сиролимузом завершена.

При обследовании в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в июне 2019 г. (8 мес после отмены терапии) клинических и инструментальных признаков рецидива сосудистой опухоли не выявлено. По данным УЗДГ

структура мышц в области ягодицы и паховой области справа без выраженных изменений, рисунок не изменен, эхогенность умеренно повышена, лимфатические узлы не увеличены, подвздошные сосуды без особенностей. Изменений в коагулограмме нет. Сохранялись признаки дислипидемии.

На момент написания статьи длительность ремиссии у ребенка с КНЕ после отмены терапии сиролимузом составила 22 мес.

Клинический случай № 2

Пациентка Д., 6 лет, поступила в отделение дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ в июне 2014 г. с жалобами на наличие вторичного тромбеморрагического состояния вследствие обширной VM в области левой верхней конечности и грудной клетки.

Из анамнеза известно: девочка от физиологически протекавшей беременности, срочных самостоятельных родов с нормальными весоростовыми параметрами и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Аллергоанамнез неотягощен. При рождении у ребенка выявлена обширная ангиома левой верхней конечности и грудной клетки. Пациентка наблюдалась сосудистым хирургом по месту жительства, лечения не получала. Сосудистое образование росло в объеме вместе с ребенком, сохраняя границы, выявленные при рождении. Периодически в области пораженной конечности и грудной клетки возникали слабо болезненные очаги уплотнения (флеболиты).

Впервые обследована в РДКБ в феврале 2010 г. в возрасте 3,5 года. По данным УЗДГ и ангиографии выявлена обширная VM левой верхней конечности и грудной клетки (артериальное русло развито правильно, в капиллярную фазу отмечаются множественные мелкие участки гиперваскуляризации, в венозную фазу — скопление рентгеноконтрастного вещества в мягких тканях, множественных венозных лакунах; магистральные вены и подключичная вена слева не контрастируются). Рекомендована эластическая компрессия, курсы венотоников.

При госпитализации в РДКБ в феврале 2014 г. в возрасте 6 лет по данным контрольной ангиографии артериальное русло левой руки умеренно гипертрофировано, раннее контрастирование множественных гигантских флебозктазов в проекции левой руки и грудной клетки слева, подключичная вена и вены левой руки не контрастируются; при каротидной артериографии контрастируются верхняя полая и яремные вены, левая подключичная вена в виде культи. После удаления катетера по окончании исследования отмечалось профузное кровотечение в течение 2,5 ч, купированное введением концентрата протромбинового комплекса и свежезамороженной плазмы.

При обследовании по месту жительства выявлено тромбеморрагическое состояние на фоне распространенной VM — коагулопатия потребления с тромбоцитопенией до $106 \times 10^9/\text{л}$, гипофибриногенемией $< 0,5 \text{ г/л}$, снижением протейна С до 51 % (норма — 70–130 %). Начата терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) в профилактической дозе.



Рис. 5. КНЕ правой ягодичной области и верхней трети бедра (через 22 мес терапии сиролимузом)

Fig. 5. KNE of the right gluteal region and upper third of the thigh (after 22 months of sirolimus therapy)

При госпитализации в РДКБ в июне 2014 г. левая сто-
рона туловища и левая верхняя конечность значительно
увеличены в объеме, деформированы за счет гигант-
ских флебоэктазов, функция левой верхней конечности
значительно снижена. Кожа в области сосудистого
образования синюшного цвета, истончена. Пальпиру-
ются множественные флеболиты до 1,5 см в диаметре
(рис. 6). По тяжести состояния пациентки, учитывая
рост сосудистой мальформации, невозможность про-
ведения хирургической коррекции, развитие вторичной
коагулопатии потребления с тромбоцитопенией, гипо-
фибриногенемией, тромбогеморрагическим состояни-
ем, которое может создать угрозу жизни, консилиум
врачей постановил разрешить к индивидуальному при-
менению по жизненным показаниям препарат Рапа-
мун (sirolimus), ежедневно, длительно, не менее 2 лет.
Оформлен протокол врачебной комиссии, подписано
информированное согласие. Прием сиролимуса начат
01.07.2014 в дозе 1 мг/сут. В динамике доза препарата
увеличена до 2 мг/сут под контролем концентрации
в крови.



Рис. 6. Обширная VM левой верхней конечности и грудной клетки (до начала терапии сиролимусом)

Fig. 6. Extensive VM of the left upper limb and chest (before starting sirolimus therapy)

В ноябре 2014 г. (4 мес от начала терапии) отмечал-
ся эпизод тромбофлебита в области VM левой верхней
конечности, получала антикоагулянтную терапию НМГ
в терапевтической дозе, антибактериальную терапию
с положительным эффектом. Доза сиролимуса уменьше-
на до 1,5 мг/сут. В апреле 2015 г. в области левого плеча
пальпировался тромб размером 8 × 5 см, в июне 2015 г. —
5 × 3 см, к ноябрю 2015 г. на фоне антикоагулянтной
терапии тромб разрешился.

На фоне терапии сиролимусом отмечалась положи-
тельная динамика в виде сокращения объема сосуди-
стого образования (рис. 7), уменьшения степени выра-
женности болевого синдрома в пораженной конечности,
уменьшения признаков вторичной коагулопатии (нор-
мализация количества тромбоцитов, повышение уров-
ня фибриногена до 1,87 г/л). Терапия НМГ продолжена
в профилактической дозе.

При госпитализации в РДКБ в июне 2016 г. (23 мес
от начала терапии) концентрация сиролимуса в кро-
ви не терапевтическая, доза препарата увеличена до
3 мг/сут. Уменьшились признаки вторичной коагулопа-
тии — тромбоциты $241 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген — 1,8 г/л,



Рис. 7. Обширная VM левой верхней конечности и грудной клетки (через 12 мес терапии сиролимусом)

Fig. 7. Extensive VM of the left upper limb and chest (after 12 months of sirolimus therapy)

нормализовался уровень протеина С — 72 %. Сохранялось
повышение уровня D-димера > 20 норм. Выявлены гомо-
цистеинемия до 9,37 мкмоль/л (норма < 8 мкмоль/л),
дислипидемия, снижение уровня протеина S до 13 %
(норма — 60–150 %). Другие лабораторные показатели
были в пределах референсных значений.

В межгоспитальный период состояние ребенка оста-
валось стабильным, сохранялась положительная клини-
ческая динамика в виде уменьшения объема сосудистого
образования и степени выраженности болевого синдро-
ма в пораженной конечности. Не отмечалось увеличения
частоты инфекционных заболеваний (2 эпизода ОРВИ
в течение года), отсутствовали стоматиты.

При госпитализации в РДКБ в августе 2017 г.
(37 мес от начала терапии, отсутствие приема препа-
рата в течение 2 мес) отмечались значительное повы-
шение уровня D-димера, гипофибриногенемия до 1,04 г/л,
тромбоциты — $156 \times 10^9/\text{л}$. Выявлены нормальные уровни
протеина S — 79 %, протеина С — 105 %, незначительное
повышение холестерина (5,33 ммоль/л), дислипидемия,
гомоцистеинемия до 9,12 мкмоль/л. Доза сиролимуса
увеличена до 4 мг/сут под контролем концентрации
препарата в крови.

В межгоспитальный период трижды перенесла
ОРВИ, однократно получала антибактериальную тера-
пию, стоматитов не отмечалось.

При госпитализации в РДКБ в марте 2018 г.
(45 мес от начала терапии) сохранялись гиперхолесте-
ринемия (5,91 ммоль/л), дислипидемия, гомоцистеи-
немия (10,9 мкмоль/л). Доза сиролимуса составляла
4 мг/сут, концентрация препарата в крови — 6,8 нг/мл
(терапевтическая). На фоне лечения отмечалось сокра-
щение объема сосудистого образования и количества
флеболитов, купирован болевой синдром. Сохранялись
признаки вторичной коагулопатии (гипофибриногене-
мия до 1,33 г/л, повышение уровня D-димера > 44 норм),
тромбоциты — $241 \times 10^9/\text{л}$.

В межгоспитальный период инфекционных эпизо-
дов, стоматитов не отмечалось. В сентябре 2018 г.
перенесла посттравматический перелом левой лучевой
кости (удар мячом). На контрольной рентгенограмме
от октября 2018 г.: консолидация зоны перелома, ось
правильная.

При госпитализации в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в октябре 2018 г. (51 мес от начала терапии) сохранялись гиперхолестеринемия (5,85 ммоль/л), дислипидемия, гомоцистеинемия (10,5 мкмоль/л), выявлена гипертриглицеридемия (2,29 ммоль/л). Доза препарата не менялась и составляла 4 мг/сут. Переносимость терапии удовлетворительная. На фоне лечения сохранялась положительная динамика в виде сокращения объема сосудистого образования (рис. 8), уменьшения признаков вторичной коагулопатии: фибриноген — 1,91 г/л, тромбоциты — 209×10^9 /л. Сохранялось повышение уровня D-димера > 37 норм. На УЗДГ плечевого пояса слева артериальный кровоток не изменен, магистральные вены отчетливо дифференцировать не удалось из-за выраженных структурных изменений подкожно-жирового слоя преимущественно за счет флебоэктазов от 3 до 15 мм, в просвете большинства которых выражены признаки стаза; подобные структурные изменения в мягких тканях грудной клетки; структура глубоких мышц не изменена.



Рис. 8. Обширная VM левой верхней конечности и грудной клетки (через 51 мес терапии сиролимусом)

Fig. 8. Extensive VM of the left upper limb and chest (after 51 months of sirolimus therapy)

С ноября 2018 г. по май 2019 г. отмечались 3 эпизода ОРВИ, вирусная инфекция Коксаки, ротавирусная инфекция. Получала симптоматическую терапию.

При госпитализации в РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в июле 2019 г. (60 мес от начала терапии) на фоне терапии сиролимусом в дозе 4 мг/сут и НМГ в профилактической дозе сохранялась положительная клиническая динамика в виде уменьшения объема сосудистого образования, количества флеболитов, отсутствия болевого синдрома в пораженной конечности. Уменьшились признаки вторичной коагулопатии: фибриноген — 2,4 г/л, повышение D-димера > 15 норм. На УЗДГ плечевого пояса слева в сравнении с обследованием от октября 2018 г. изменение эхо-картины: в просвете многих флебоэктазов регистрируется низкий спонтанный кровоток; часть наиболее глубоко расположенных флебоэктазов с эхо-признаками стаза в просвете; магистральные вены отчетливо дифференцировать не удалось; артериальный кровоток не изменен. Выявлены гиперхолестери-

немия (5,92 ммоль/л), дислипидемия, гомоцистеинемия (10,4 мкмоль/л), гипертриглицеридемия (1,94 ммоль/л). Концентрация сиролимуза в крови — 8,8 нг/мл (терапевтическая), прием препарата в дозе 4 мг/сут продолжен.

На момент написания статьи длительность приема сиролимуза у ребенка с обширной VM левой верхней конечности и грудной клетки с развитием вторичного тромбогеморрагического состояния составила 73 мес, переносимость терапии удовлетворительная. Девочка учится в общеобразовательной школе.

Заключение

При постановке диагноза СА необходимо использование единой классификации — ISSVA, 2018. Диагноз СА при необходимости должен быть подтвержден гистологически. Перед назначением терапии необходимо проведение МРТ/КТ и УЗДГ.

Показанием для назначения сиролимуза являются СА, приводящие к тяжелым и жизнеугрожающим осложнениям, нарушению качества жизни (врожденные гемангиомы, КНЕ, прогрессирующие сосудистые мальформации). Побочные эффекты терапии легко контролируются и не требуют отмены препарата.

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность использования сиролимуза в качестве антипролиферативной и антиангиогенной терапии у детей с СА при невозможности хирургической коррекции.

У пациента с КНЕ правой ягодичной области и верхней трети правого бедра терапия сиролимусом привела к быстрому купированию болевого синдрома, нормализации коагулологических показателей, нормализации длины нижних конечностей, исчезновению хромоты. Среди побочных эффектов терапии отмечались рецидивирующие стоматиты и изменения липидограммы. Через 28 мес от начала терапии при подтверждении полного регресса КНЕ сиролимуз был отменен. Длительность наблюдения после отмены терапии составляет 22 мес, признаков рецидива сосудистой опухоли не отмечается.

Пациентка с обширной VM левой верхней конечности и грудной клетки получает терапию в течение 73 мес, что позволило значительно уменьшить объем сосудистого образования, купировать болевой синдром, проявления вторичной коагулопатии, восстановить функциональную активность пораженной конечности. В качестве побочных эффектов терапии в настоящее время выявлены только изменения липидограммы.

Сопроводительная терапия ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии пациентам не назначалась, учитывая нормальные иммунологические показатели. При присоединении инфекционных эпизодов терапия сиролимусом продолжалась без изменения суточной дозы препарата.

Хорошая переносимость препарата позволила контролировать основные проявления заболевания и значительно улучшить качество жизни детей с различными видами СА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ISSVA Classification of Vascular Anomalies®. 2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Accessed. [Electronic resource]: <http://www.issva.org/classification>.
2. Хачатрян Л.А., Клецкая И.С., Орехова Е.В. Синдромальная венозная мальформация – диссеминированный венозный ангиоматоз Бина. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(3):78–87. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-78-87. [Khachatryan L.A., Kleckaya I.S., Orekhova E.V. Syndromic venous malformation – Bean's disseminated venous angiomatosis. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2019;18(3):78–87. (In Russ.)].
3. Yu Y., Flint A.F., Mulliken J.B., Wu J.K., Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. Blood 2004;4(103):1373–5. doi: 10.1182/blood-2003-08-2859.
4. Dickinson P., Christou E., Wargon O. A prospective study of Infantile Hemangiomas with focus on incidence and risk factors. Pediatr Dermatology 2011;13:470–8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01568.x.
5. Richter G.T., Friedman A.B. Hemangiomas and Vascular Malformations: Current Theory and Management. Int J Pediatric 2012;7:645–58. doi: 10.1155/2012/645678.
6. Lyons L.L., North P.E., Mac-Moune Lai F., Stoler M., Folpe A., Weiss S. Kaposiform hemangioendothelioma: A study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. Am J Surg Pathol 2004;28:559–68. doi: 10.1097/00000478-200405000-00001.
7. Hauer J., Graubner U., Konstantopoulos N., Schmidt S., Pfluger T., Schmid I. Effective treatment of kaposiform hemangioendotheliomas associated with Kasabach–Merritt phenomenon using four-drug regimen. Pediatr Blood Cancer 2007;49:852–4. doi: 10.1002/pbc.20750.
8. Milliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982;69(3):412–22. doi: 10.1097/00006534-198203000-00002.
9. Domp Martin A., Acher A., Thibon P., Tourbach S., Hermans C., Deneys V., Pocock B., Lequerrec A., Labbé D., Barrellier M., Vanwijck R., Vikkula M., Boon L. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. Arch Dermatology 2008;144:873–7. doi: 10.1001/archderm.144.7.873.
10. Patel D.V. Gorham's disease or massive osteolysis. Clin Med Res 2005;3(2):65–74. doi: 10.3121/cmr.3.2.65.
11. Venkatramani R., Ma N.S., Pitukcheewanont P., Malogolowkin M., Mascarenhas L. Gorham's disease and diffuse lymphangiomatosis in children and adolescents. Pediatr Blood Cancer 2011;56:667–70. doi: 10.1002/pbc.22948.
12. Reinhardt M.A., Nelson S.C., Sencer S.F., Bostrom B., Kurachek S., Nesbit M. Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alpha. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19(3):232–6. doi: 10.1097/00043426-199705000-00010.
13. Takahashi A., Ogawa C., Kanazawa T., Watanabe H., Suzuki M., Suzuki N., Tsuchida Y., Morikawa A., Kuwano H. Remission induced by interferon alfa in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomatosis: a severe case of Gorham-Stout syndrome. J Pediatr Surg 2005;40(3):E47–50. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.11.015.
14. Hammer F., Kenn W., Wesselmann U., Hofbauer L., Delling G., Allolio B., Arlt W. Gorham-Stout disease – stabilization during bisphosphonate treatment. J Bone Miner Res 2005;20(2):350–3. doi: 10.1359/JBMR.041113.
15. Dickerhoff R., Bode V.U. Cyclophosphamide in non-resectable cystic hygroma. Lancet 1990;335(8703):1474–5. doi: 10.1016/0140-6736(90)91512-9.
16. Grunewald T.G.P., Damke L., Maschan M., Petrova U., Surianinova O., Esipenko A., Konovalov D., Behrends U., Schiessl J., Wörtler K., Burdach S., Luettichau I. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. Ann Oncol 2010;21:1733–4. doi: 10.1093/annonc/mdq331.
17. Deborah J.M., Toby N.T., Janet L.M., Martin J., Chee W., Walker J., Kirk E., Baxter R., Marshall G. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. Nat Clin Pract Oncol 2008;5(6):357–61. doi: 10.1038/npcnnc1112.
18. Hammil A.M., Wentzel M., Gupta A., Stephen N., Anne L., Ravindra E., Roshni D., Richard G.A., Denise M. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. Pediatr Blood Cancer 2011;57:1018–24. doi: 10.1002/pbc.23124.
19. Vézina C., Kudelski A., Sehgal S.N. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. J Antibiot (Tokyo) 1975;28(10):721–6. doi: 10.7164/antibiotics.28.721.
20. Зубова С.Г., Шитикова Ж.В., Поспелова Т.В. TOR-центрическая концепция регуляции митогенных, метаболических и энергетических сигнальных путей в клетке. Цитология 2012;54(8):589–602. [Zubova S.G., Shitikova Zh.V., Pospelova T.V. TOR-centric concept of regulation of mitogenic, metabolic and energy signaling pathways in the cell. Tsitologiya = Cytology 2012;54(8):589–602. (In Russ.)].
21. Красильников М.А., Жуков Н.В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей. Современная онкология 2010;2:9–16. [Krasilnikov M.A., Zhukov N.V. The mTOR signaling pathway: a new target for tumor therapy. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2010;2:9–16. (In Russ.)].
22. Официальные клинические практические рекомендации Американского торакального общества/Японского респираторного общества по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза, 2016. [Электронный ресурс]: <http://www.thoracic.org>. [American Thoracic Society/Japan Respiratory Society Official Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphangioleiomyomatosis, 2016 [Electronic resource]: <http://www.thoracic.org>. (In Russ.)].
23. Freixo C., Ferreira V., Martins J., Almeida R., Caldeira D., Rosa M., Costa J., Ferreira J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. J Vasc Surg 2020;1:318–27. doi: 10.1016/j.jvs.2019.06.217.

Статья поступила в редакцию: 07.08.2020. Принята в печать: 14.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 07.08.2020. Accepted for publication: 14.08.2020.