

## Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA*. Обзор литературы

Г.Б. Сагоян<sup>1</sup>, И.С. Клецкая<sup>2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>3</sup>, Ю.М. Мареева<sup>4</sup>, Н.В. Жуков<sup>4</sup>, Р.А. Хагуров<sup>5</sup>, А.М. Сулейманова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия; 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru)

Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA* (*PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum, PROS*), – термин, объединяющий редкие заболевания, которые характеризуются пороками развития и чрезмерным разрастанием тканей. Эти нарушения вызваны соматическими мутациями в гене *PIK3CA*, произошедшими на этапе эмбриогенеза. В статье рассмотрены патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение данного спектра синдромов.

В работе часть использованных иллюстраций заимствована, права авторов учтены и не нарушены. Заимствование разрешено журналами, где были опубликованы статьи.

**Ключевые слова:** синдром избыточного роста, PROS, дети, ингибиторы фосфатидилинозитола-3-киназы

**Для цитирования:** Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н., Мареева Ю.М., Жуков Н.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA*. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):29–44.

### Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

И.С. Клецкая: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [ikletskaia@gmail.com](mailto:ikletskaia@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Е.Н. Имянитов: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323

Ю.М. Мареева: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [7261610@mail.ru](mailto:7261610@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [1cancerdoctor1@gmail.com](mailto:1cancerdoctor1@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, SPIN-код: 8151-9305, ResearcherID: I-3833-2018

Р.А. Хагуров: к.м.н., врач-детский хирург отделения микрохирургии ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, e-mail: [dr.khagurov@gmail.com](mailto:dr.khagurov@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7944-8438>

А.М. Сулейманова: научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [aminasuleymanova313@gmail.com](mailto:aminasuleymanova313@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

### Вклад авторов

Г.Б. Сагоян, И.С. Клецкая, Ю.М. Мареева, Р.А. Хагуров, А.М. Сулейманова: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Е.Н. Имянитов, Н.В. Жуков, А.М. Сулейманова: научное редактирование статьи

## A spectrum of overgrowth syndromes associated with the *PIK3CA* mutation. Literature review

G.B. Sagoyan<sup>1</sup>, I.S. Kletskaia<sup>2</sup>, E.N. Imyanitov<sup>3</sup>, Yu.M. Mareeva<sup>4</sup>, N.V. Zhukov<sup>4</sup>, R.A. Khagurov<sup>5</sup>, A.M. Suleymanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;

117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; <sup>3</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; <sup>4</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>5</sup>N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow Department of Health; 15 Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia

*PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS)* refers to rare syndromes, which are characterized by malformations and excessive tissue growth and caused by somatic mutations in the *PIK3CA* gene occurring during embryogenesis. This article discusses the pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of these syndromes.

Some of the illustrations used in this article are copied from other resources, the rights of the authors are respected and not violated. The appropriate permissions from the journals have been obtained.

**Key words:** overgrowth syndrome, PROS, children, phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors

**For citation:** Sagoyan G.B., Kletskaya I.S., Imyanitov E.N., Mareeva Yu.M., Zhukov N.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M. A spectrum of overgrowth syndromes associated with the *PIK3CA* mutation. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):29–44.

**Information about the authors**

G.B. Sagoyan: Researcher, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

I.S. Kletskaya: Pathologist Pathology Department at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ikletskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

E.N. Imyanitov: Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Biology of Tumor Growth and the Laboratory of Molecular Oncology at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-code: 1909-7323

Yu.M. Mareeva: Pediatric Oncologist of Advisory Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Multidisciplinary Oncology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 1cancerdoctor1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

R.A. Khagurov: Surgeon of the Department of Reconstructive Microsurgery at N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, e-mail: dr.khagurov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7944-8438>

A.M. Suleymanova: Researcher, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

**Authors' contributions**

G.B. Sagoyan, I.S. Kletskaya, Yu.M. Mareeva, R.A. Khagurov, A.M. Suleymanova: 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

E.N. Imyanitov, N.V. Zhukov, A.M. Suleymanova: 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**

*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum (PROS) (спектр синдромов избыточного роста, связанный с мутацией *PIK3CA*) – термин, предложенный на семинаре Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) в 2013 г. и объединяющий редкие заболевания, которые характеризуются пороками развития и чрезмерным разрастанием тканей. Эти синдромы вызваны соматическими мутациями в гене *PIK3CA*, произошедшими на этапе эмбриогенеза [1, 2].

**Эпидемиология**

Учитывая редкость, широкий фенотипический спектр и трудность диагностики PROS, сведения об эпидемиологии этого заболевания крайне скудные [1].

**Патогенез**

PI3K/Akt/mTOR – это каскад молекулярных реакций, регулирующих обмен веществ в клетках, их дифференцировку, миграцию, рост, жизнеспособность, старение и апоптоз. Патологическая активация этого сигнального каскада считается одной из самых частых причин нарушений, ведущих к развитию опухолей, сосудистых аномалий и синдромов чрезмерного роста (рис. 1) [3, 4]. Необходимо отметить, что данный путь взаимодействует и с другими сигнальными путями, включая RAS/RAF/MEK/MAPK [3–6].

Стимуляция PI3K-Akt-mTOR осуществляется несколькими механизмами, один из которых – активация молекулы *PI3K* (фосфатидил-инозитол-3-ки-

наза). Молекула *PI3K* – важнейший регуляторный белок, находящийся на пересечении различных сигнальных путей и контролирующий ключевые функции клетки [6, 7]. Молекула *PI3K* состоит из 2 субъединиц – каталитической и регуляторной, каждая из которых кодируется разными генами. В настоящее время выделяют 3 основных типа *PI3K*. *PI3K* типов II и III содержат 3 фермента (PI3K-C2 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) и 1 фермент (hVPS34) соответственно, а также группу серин/треониновых киназ, включая mTOR [8–10].

*PI3K* типа I активируются рецепторами фактора роста тромбоцитов (PDGFR), эпидермального фактора роста (EGFR), инсулиноподобного фактора роста (IGFR) и инсулина (INSR) [8, 9].

Ген *PIK3CA* локализуется на хромосоме 3p26. Он кодирует белок p110 $\alpha$  (каталитическая субъединица молекулы *PI3K*). Мутации в гене *PIK3CA* приводят к активации p110 $\alpha$  и являются наиболее частой причиной гиперстимуляции *PI3K*-опосредованного сигнального каскада [6, 8].

Соматические мутации в гене *PIK3CA* в большинстве случаев локализованы в экзонах 9 и 20. Наиболее частая мутация в гене *PIK3CA* – H1047R [2].

Мутации гена *PIK3CA* с различной частотой встречаются во многих опухолях человека, включая рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак, рак матки, рак яичников, рак легкого, опухоли головы и шеи, лимфомы, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак щитовидной железы, рак печени и глиобластома [8, 11].

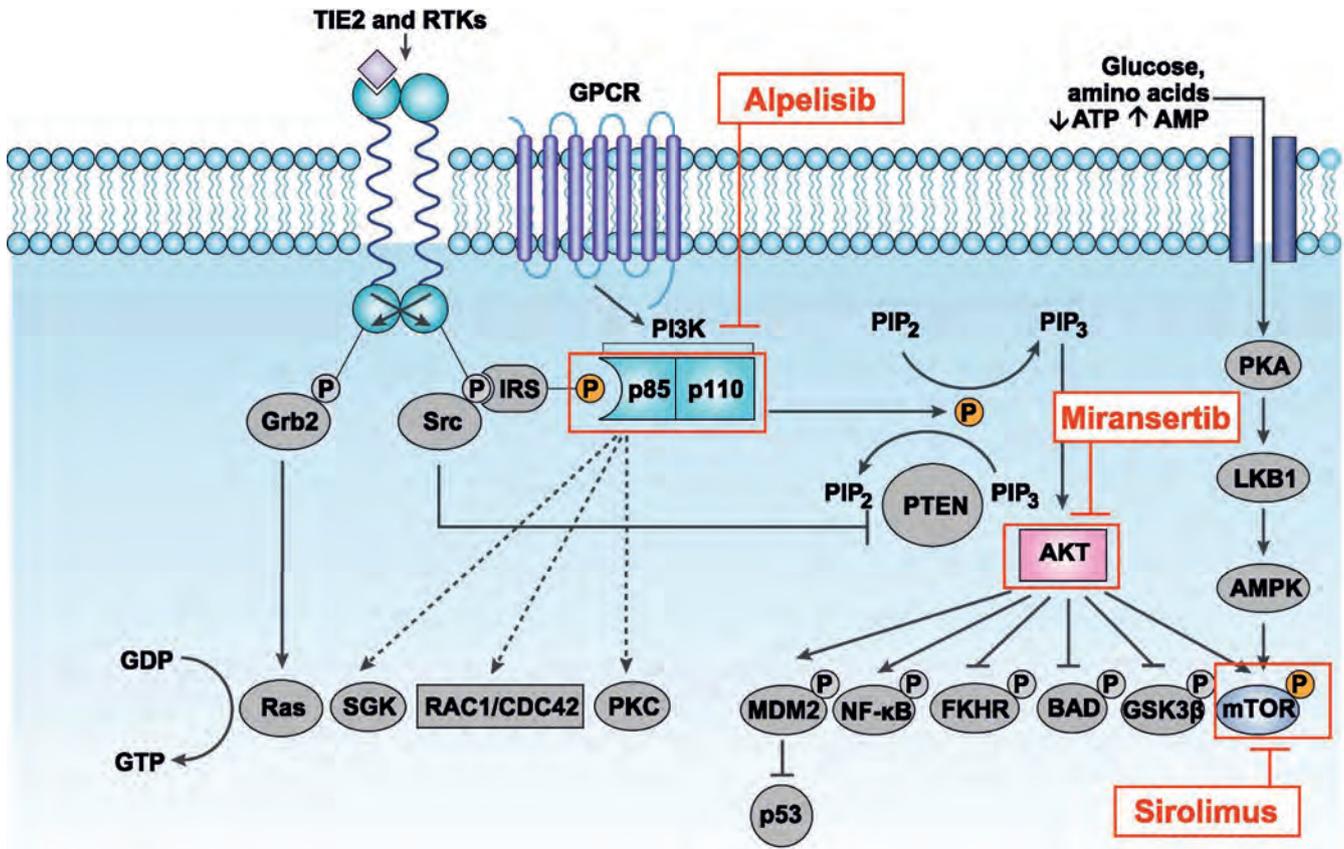


Рис. 1. Сигнальный путь PI3K и ингибиторы. Адаптировано с разрешения В.Т. Hennessy, 2005 [4]

Fig. 1. PI3K signaling pathway and inhibitors. Adapted with permission from B. T. Hennessy, 2005 [4]

AKT: protein kinase B (протеинкиназа B); AMP: adenosine monophosphate (аденозинмонофосфат); AMPK: AMP-activated protein kinase (AMP-активируемая протеинкиназа); ATP: adenosine triphosphate (аденозинтрифосфат); BAD: Bcl-2-associated death promoter (ассоциированный с Bcl-2 промотор смерти); CDC42: Cell division control protein 42 homolog (гомолог белка 42 контроля клеточного деления); ERK: extracellular signal regulated kinase (киназа, регулируемая внеклеточным сигналом); FKHR: forkhead; GSK3: glycogen synthase kinase 3 (киназа 3 гликогенсинтазы); GTP: guanosine-5'-triphosphate (гуанозин-5'-трифосфат); IRS: insulin receptor substrate (субстрат рецептора инсулина); LKB1: liver kinase B1 (киназа печени B1); MAPK: mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа); MDM2: mouse double minute 2 (мышинный двухминутный онкоген); mTOR: mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих); NF-κB: nuclear factor kappa B (ядерный фактор каппа B); P: phosphate (фосфат); PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase; PI3Kα: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (каталитическая субъединица альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы); PIP2: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат); PIP3: phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат); PKA: protein kinases A (протеинкиназы A); PKC: protein kinase C (протеинкиназа C); PTEN: phosphatase and tensin homolog (гомолог фосфатазы и тензина); RAC1: Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (внутриклеточный белок); Ras: rat sarcoma; RTK, receptor tyrosine kinase (рецептор тирозинкиназы); SGK: serum- and glucocorticoid-inducible kinase (киназа, индуцируемая сывороткой и глюкокортикоидами); Src: rous sarcoma; TIE2, angiopoietin-1 receptor (рецептор ангиопоэтина-1).

Несмотря на то, что варианты мутаций в опухолях и при развитии синдромов из группы PROS практически идентичны, речь идет о совершенно различных группах заболеваний. В отличие от карцином, проявления PROS не относятся к категории злокачественных новообразований. Примечательно, что мутации *PIK3CA*, ведущие к развитию PROS, возникают уже на постзиготном этапе, при этом для них характерен мозаицизм.

Таким образом, поскольку у пациентов с PROS ген *PIK3CA* обычно представлен мозаичным патогенным вариантом, возникшим *de novo*, большинство пробандов представляют собой единичные случаи в семье [2, 3].

### Классификация

В PROS выделяют 3 большие группы заболеваний. К 1-й категории относятся синдромы, связанные

с избыточным ростом тканей; ко 2-й – сосудистые мальформации, а к 3-й – заболевания без сосудистых мальформаций. Подробная классификация представлена в табл. 1 [2, 12–17].

В рамках литературного обзора мы приведем в пример несколько синдромов.

**Синдром CLAPO** (Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation of the face and neck, Asymmetry of the face and limbs, and Partial or generalized Overgrowth) (OMIM #613089) (рис. 2) – редкое сосудистое заболевание, впервые описанное в 2008 г., которое включает: капиллярную мальформацию нижней губы, лимфатическую мальформацию лица и шеи, асимметрию лица и конечностей, частичное или генерализованное разрастание [18, 19].

**Синдром CLOVES** (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal naevi,



**Рис. 2.** Ребенок с синдромом CLAPO: а – капиллярная мальформация нижней губы; б – асимметричные фиолетово-макулярные очаги на правой голени, увеличение диаметра голени [19]

**Fig. 2.** Child with CLAPO syndrome: а – capillary malformation of the lower lip; б – asymmetric violet-macular lesions on the right leg, an increase in the diameter of the leg [19]

Scoliosis/skeletal and spinal syndrome) (OMIM #612918) был независимо описан J.S. Saap et al. в 2007 г.

и А.И. Аломари в 2009 г. (рис. 3). Данный синдром характеризуется липоматозом (множественное разрастание жировой ткани), гипертрофией, асимметрией тела и конечностей, наличием сосудистой мальформации (капиллярная, венозная, артериовенозная, лимфатическая), наличием эпидермального невуса и сколиозом или другими аномалиями развития скелета [20–22].

**Синдром Клиппеля–Треноне** (Klippel–Trenaunay Syndrome) (рис. 4) – это редкое, тяжелое, врожденное сосудистое заболевание, относящееся к группе комбинированных сосудистых мальформаций. Заболевание имеет 3 характерные особенности:

1. Появление на коже (чаще на пораженной конечности) капиллярной мальформации («винные пятна») (см. рис. 4).
2. Гипертрофия костей и мягких тканей, которая проявляется в течение первых месяцев или лет жизни.

**Таблица 1.** Классификация заболеваний, связанных с PIK3CA [13]

**Table 1.** Classification of diseases associated with PIK3CA [13]

Заболевания, связанные с PIK3CA PIK3CA-related disorders		
PROS	Сосудистые мальформации, связанные с PIK3CA PIK3CA-related Vascular Malformations	Заболевания без сосудистых мальформаций, связанные с PIK3CA PIK3CA-related Nonvascular Lesions
CLAPO-синдром Syndrome CLAPO	Простые сосудистые мальформации: Simple vascular malformations: - Common (cystic) LM - Common VM	Доброкачественный лихеноидный кератоз Benign lichenoid keratosis
CLOVES-синдром Syndrome CLOVES	Комбинированные сосудистые мальформации: Combined vascular malformations: - LVM - CLVM	Эпидермальный невус Epidermal nevi
DCMO	Сложные лимфатические аномалии: Complicated lymphatic anomalies: - GIA	Очаговая кортикальная дисплазия Focal cortical dysplasia
DMEG		Себорейный кератоз Seborrheic keratoses
FAO/HHML		
FAVA		
FIL		
HMEG		
Синдром Клиппеля–Треноне Klippel–Trenaunay syndrome		
LON		
Макродактилия Macrodactyly		
МСАР/М-СМ		
Мышечная гемигипертрофия Muscular hemihypertrophy		

**Примечание/Note.** CLAPO: capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (капиллярная мальформация нижней губы, лимфатическая мальформация лица и шеи, асимметрия и частичное/генерализованное разрастание); CLOVES: congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетные аномалии); CLVM: combined capillary-lymphatic-venous malformation (комбинированная капиллярно-лимфатическо-венозная мальформация); DCMO: diffuse capillary malformation with overgrowth (диффузная капиллярная мальформация с разрастанием); DMEG: dysplastic megalencephaly (диспластическая мегалэнцефалия); FAO/HHML: fibroadipose hyperplasia or overgrowth/hemihyperplasia-multiple lipomatosis (фиброзно-жировая гиперплазия или избыточный рост/гемигиперплазия-множественный липоматоз); FAVA: fibroadipose vascular anomaly (фиброзно-жировая сосудистая аномалия); FIL: fibroadipose or facial infiltrating lipomatosis (фиброадипозный или инфильтрирующий липоматоз лица); GIA: generalized lymphatic anomaly (генерализованная лимфатическая аномалия); HH: hemihyperplasia (гемигиперплазия); HMEG: hemimegalencephaly (гемимегалэнцефалия); LM: lymphatic malformation (лимфатическая мальформация); LON: lipomatosis of nerve (липоматоз нерва); LVM: combined lymphatic-venous malformation (комбинированная лимфатическо-венозная мальформация); MSAP: megalencephaly-capillary malformation (мегалэнцефалия-капиллярная мальформация); VM: venous malformation (венозная мальформация).



**Рис. 3.** Ребенок с синдромом CLOVES: а – большое липоматозное образование туловища, которое распространяется на окружающие ткани, и наличие капиллярной мальформации; б – макродактилия левой стопы [22]

**Fig. 3.** Child with CLOVE syndrome: а – large lipomatous mass of the trunk that extends to the surrounding tissues and the presence of a capillary malformation; б – macrodactyly of the left foot [22]

ни. Возникает чаще всего в нижних конечностях, но может обнаруживаться на руках, лице, голове, туловище и даже внутренних органах. У таких пациентов появляются жалобы на боли, чувство тяжести и ограничение движений в пораженной области. Отмечается удлинение или укорочение длины пораженной конечности, что может привести к проблемам с ходьбой.

3. Появление венозной (варикозное расширение эмбриональных и поверхностных вен) и/или лимфатической мальформаций, иногда в сочетании с лимфедемой (рис. 5) [23, 24].

Гистологическая картина синдрома Клиппеля–Треноне представлена на рис. 6, 7.

**FAVA** (FibroAdipose Vascular Anomaly) – редкая сосудистая аномалия, наиболее распространенными ее симптомами являются сильная боль и трудности с движением в пораженной конечности, а также контрактуры (например, фиксированное сгибание руки или сгибание голеностопного сустава) и незначительное увеличение конечности



**Рис. 4.** Большое, четко очерченное, темно-красное, географическое сосудистое пятно на латеральной поверхности левого бедра (фото взято с UpToDate, предоставлено для использования Ilona Frieden, MD)

**Fig. 4.** Large, well-circumscribed, dark red, geographic vascular patch on the left lateral thigh (photo taken from UpToDate, courtesy of Ilona Frieden, MD)

с видимыми венами (рис. 8). Гистологически (рис. 9) FAVA представляет собой многокомпонентное внутримышечное образование, имеющее в своей структуре фиброзированную соединительную и жировую ткани, а также сосудистый компонент. Патологические сосуды представлены эктазированными венами, многочисленными артериями с концентрической гипертрофией стенки, эктазированными тонкостенными полнокровными кровеносными сосудами, расположенными компактно, и лимфатическими сосудами. Отмечаются периваскулярный отек и очаговая лимфоцитарная инфильтрация с формированием фолликулоподобных структур. Часто присутствуют «вмурованные» нервные стволы [25–27].

**MCAP** (Megalencephaly-capillary malformation syndrome) – синдром мегалэнцефалии-капиллярной мальформации включает множество характеристик, которые наблюдаются при рождении, в том числе: кожные сосудистые мальформации, особенно капиллярные мальформации лица и мраморность кожи, полидактилию, дисплазию соединительной ткани и очаговый или сегментарный избыточный рост. Кроме того, MCAP иногда может быть связан с асимметричным увеличением головного мозга (гемимегалэнцефалией), а также сегментарным избыточным ростом тела (гемигипертрофия) [28].

#### Клинические проявления PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum

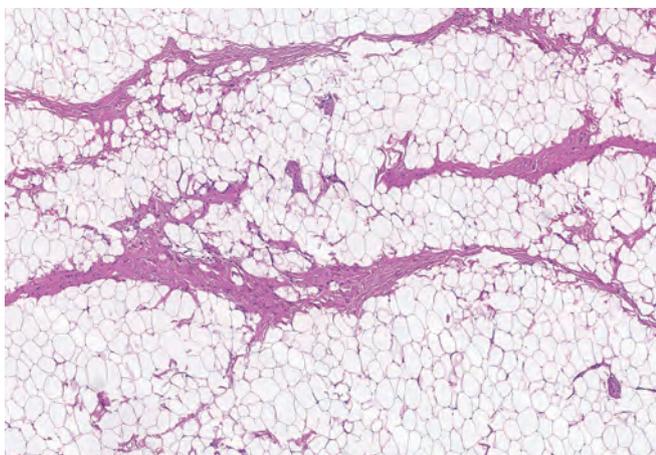
PROS имеет широкий спектр клинических проявлений, при этом 3 из них представляются наиболее важными (см. табл. 1) [1, 2, 29]:

1. Избыточный рост/разрастание жировой, мышечной, нервной или костной тканей – в большинстве случаев является врожденным или разви-



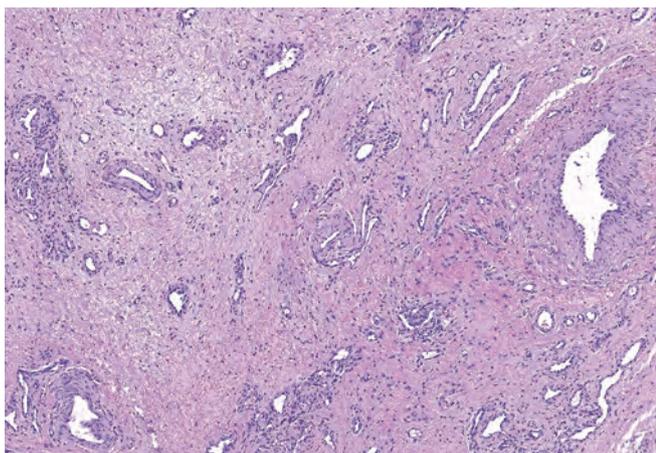
**Рис. 5.** Большое, географическое, красно-фиолетовое сосудистое пятно с множеством мелких сосудистых пузырьков с варикозным расширением вен (фото взято с UpToDate, предоставлено для использования Ilona Frieden, MD)

**Fig. 5.** Large, geographic, red-purple vascular patch with multiple small vascular vesicles presenting with varicose veins (photo taken from UpToDate, courtesy of Ilona Frieden, MD)



**Рис. 6.** Избыточный рост жировой ткани. Зрелая жировая ткань, разделенная на дольки широкими соединительнотканными септами (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 150$ ) (фото из личного архива И.С. Клецкой)

**Fig. 6.** Lipomatous overgrowth. Mature adipose tissue, with wide fibrous interlobular septae (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 150$ ) (photo from the personal archive of I.S. Kletskaya)



**Рис. 7.** Комбинированная сосудистая мальформация, содержащая разнокалиберные артериальные, венозные и лимфатические сосуды (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ) (фото из личного архива И.С. Клецкой)

**Fig. 7.** Combined vascular malformation, composed of arteriovenous and lymphatic vessels (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 200$ ) (photo from the personal archive of I.S. Kletskaya)

вается в раннем постнатальном периоде. Наиболее часто отмечается в головном мозге, а также на конечностях (включая пальцы рук и ног), туловище (брюшная полость и грудная клетка) и лице. Односторонний процесс встречается чаще, чем двусторонний.

2. Сосудистые мальформации, включая капиллярные, венозные, артериовенозные или лимфатические.

3. Кожные проявления, включая эпидермальные невусы (рис. 10) и гиперпигментированные пятна.

К другим проявлениям PROS можно отнести наличие единичных или множественных аномалий пальцев рук или ног (например, макродактилия, синдактилия, полидактилия, щель между пальцами ног), пороки развития почек, а также очаговое увеличение размеров головного мозга (с фокальной кортикальной



**Рис. 8.** Магнитно-резонансная томография мягких тканей ягодичной области (фото из личного архива). В структуре большой ягодичной мышцы справа визуализируется дополнительное новообразование неправильной вытянутой формы, жидкостный, жировой и сосудистый компоненты структуры с достаточно четкими контурами, размерами до  $50 \times 13 \times 30$  мм, без признаков перифокального отека. На фоне контрастного усиления отмечается накопление контрастного препарата за счет сосудистого компонента

**Fig. 8.** MRI of the soft tissues of the gluteal region (photo from the personal archive). In the structure of the right gluteus maximus muscle, an additional neoplasm of an irregularly elongated shape, liquid, fat and vascular components of a structure with fairly clear contours, up to  $50 \times 13 \times 30$  mm in size, without signs of perifocal edema, is visualized. Against the background of contrast enhancement, accumulation of the contrast agent due to the vascular component is noted

дисплазией или без нее) (рис. 11), включая гемимегалэнцефалию, фокальную кортикальную дисплазию, диспластическую мегалэнцефалию.

У некоторых пациентов могут быть сколиоз, аномалии позвонков, порок развития позвоночника (Spina bifida) и/или аномалии грудной клетки, также у ряда больных может отмечаться гипермобильность суставов из-за дисплазии соединительной ткани [22].

К редким проявлениям PROS относятся гипогликемия, гипотиреоз и дефицит гормона роста [22].

В зависимости от спектра проявлений PROS выделяют 2 категории заболеваний [22, 29, 30]:

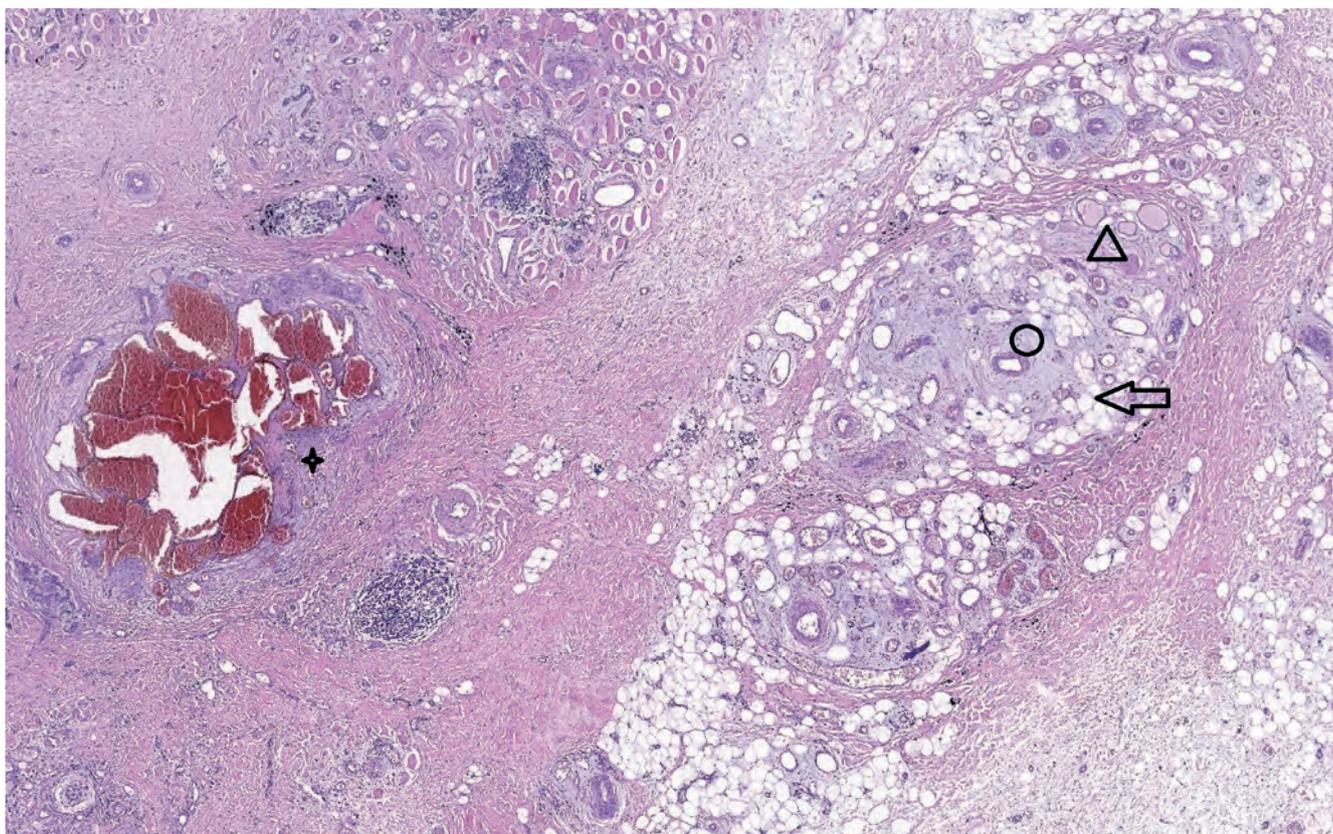
1. Изолированные — порок развития в одной ткани или органе (табл. 2).

2. Синдромальные — наличие избыточного роста и, по крайней мере, 2 порока развития в 2 системах (табл. 3).

### PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum и опухоли

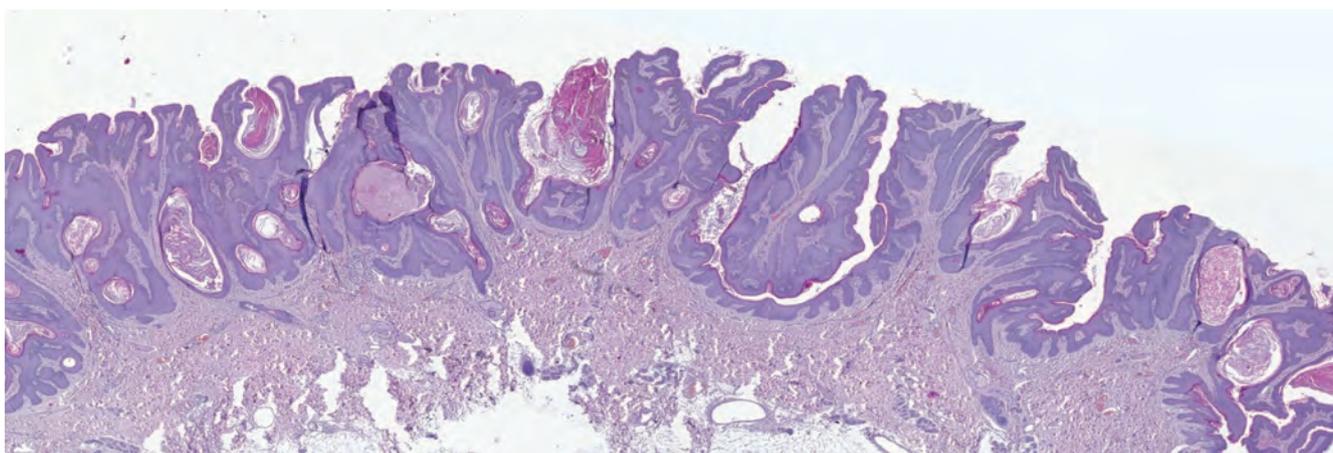
В единичных клинических случаях описана ассоциация PROS со злокачественными опухолями [31, 32], в большинстве случаев такими, как нефробластома. Также было зарегистрировано несколько пациентов с PROS, у которых развились другие виды онкологических заболеваний: лейкомия (у лиц с фенотипом MCAP), вестибулярная шваннома, ретинобластома [33–35].

В настоящее время недостаточно данных, чтобы с уверенностью говорить о корреляции между PROS и развитием этих типов новообразований. Вероятнее всего, данные сообщения представляют собой редкое сочетание PROS с опухолями.



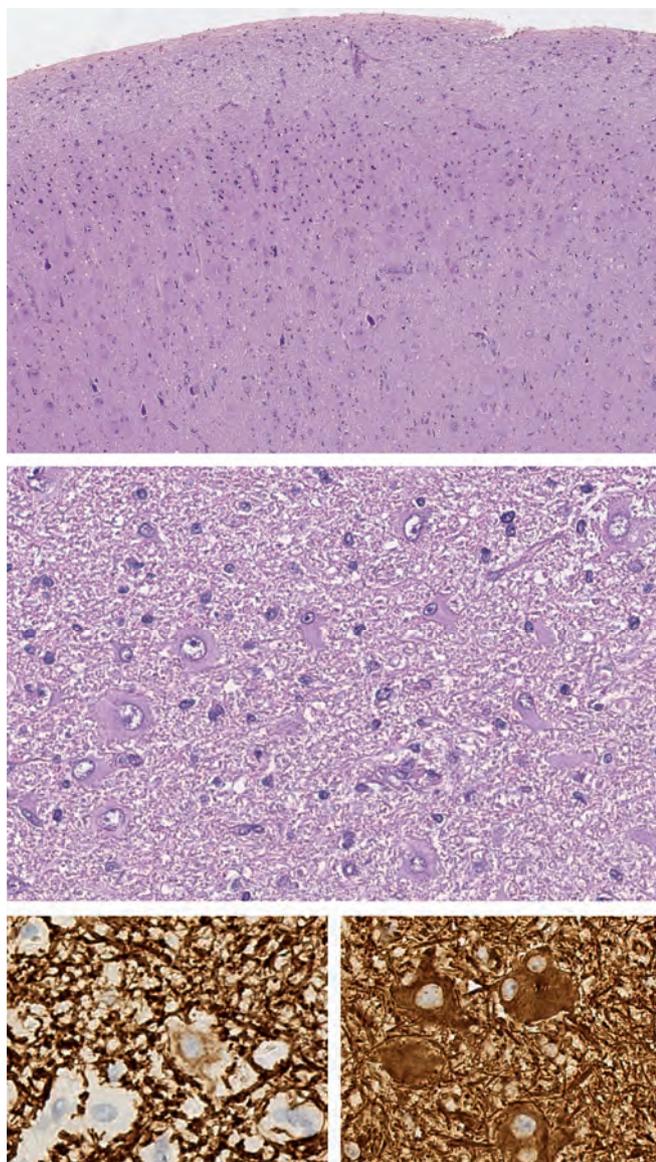
**Рис. 9.** Фибро-адипозная васкулярная аномалия. В окружении скелетной мышечной ткани определяются тонкостенные полнокровные кровеносные сосуды (звездочка), мелкие артерии с гипертрофированными мышечными стенками (круг), лимфатические сосуды (треугольник), расположенные среди фиброзной и жировой ткани (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$  (фото из личного архива И.С. Клецкой)

**Fig. 9.** Fibro-adipose vascular anomaly. Surrounded by skeletal muscle, there are thin-walled blood vessels (asterisk), small arteries with concentric hypertrophy of muscular wall (circle), lymphatic channels (triangle) among fibrous and adipose (arrow) tissue. Stained with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 100$  (photo from the personal archive of I.S. Kletskaia)



**Рис. 10.** Эпидермальный невус. Эпидермис с выраженным гиперкератозом с формированием кератиновых кист, папилломатозом, акантозом. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$  (фото из личного архива И.С. Клецкой)

**Fig. 10.** Epidermal nevus. Epidermis with prominent hyperkeratosis with multiple keratin-filled cysts formation, papillomatosis, acanthosis. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$  (photo from the personal archive of I.S. Kletskaia)



**Рис. 11.** Фокальная кортикальная дисплазия, тип IIb: а – нарушение цитоархитектоники коры головного мозга (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); б – наличие в белом веществе дисморфичных нейронов и баллонных клеток (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 300$ ); в – экспрессия Neurofilament в дисморфичном нейроне ( $\times 400$ ); г – экспрессия Vimentin в цитоплазме баллонных клеток ( $\times 400$ ). Случай предоставлен А.П. Шехтман, О.В. Романовой

**Fig. 11.** Focal cortical dysplasia, type IIb: а – disruption of cortical lamination (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ); б – presence of dysmorphic neurons and balloon cells in white matter (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 300$ ); в – Neurofilament expression in a dysmorphic neuron ( $\times 400$ ); г – cytoplasmic Vimentin expression in balloon cells ( $\times 400$ ). Courtesy of A.P. Shechtman, O.V. Romanova

### Диагностика

Диагностика PROS требует тщательного подхода к обследованию пациента. При несвоевременной постановке диагноза PROS увеличивается риск осложнений [1, 2, 6, 35–38].

К осложнениям относят тяжелые функциональные нарушения, болевой синдром, сосудистые осложнения, коагулопатии или изменения коагуляции, кровотечения, тромбоэмболию, инфекции,

неврологические осложнения, вентрикуломегалию или гидроцефалию, эктопию миндалин мозжечка, сдавление ствола мозга, судороги, задержку развития, гипотонию, поражения кожи, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта или эндокринной системы/обмена веществ [2, 36–38].

В 2013 г. на семинаре NIH были разработаны диагностические критерии А и В [2]:

А) 2 и более из следующих симптомов: разрастание жировой, мышечной, нервной или костной тканей; сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, артериовенозные, лимфатические); эпидермальный невус.

В) хотя бы 1 из следующих симптомов: макродактилия; разрастание тканей конечностей; разрастание тканей в абдоминальной области; разрастание жировой ткани туловища; крупные сосудистые мальформации; гемимегалэнцефалия или диспластическая мегалэнцефалия, или фокальная кортикальная дисплазия; эпидермальный невус.

### Молекулярная диагностика

За прошедшие несколько лет благодаря развитию методов молекулярно-генетического тестирования стала очевидной связь различных генетических событий с синдромами, характеризующимися избыточным ростом [39–41].

В 2011 г. было обнаружено, что в патогенезе синдрома Протея лежат активирующие соматические мутации *AKT1*. Дальнейшее изучение мутаций сигнальных белков пути RTK/PI3K/AKT/mTOR позволило определить взаимосвязь между целым рядом синдромов, характеризующихся избыточным ростом [2, 40, 42–44]. Мутации в гене *PIK3CA* относятся к постзиготным мутациям, возникающим на ранних стадиях эмбриогенеза, они зачастую приводят к мозаичным формам заболевания. В свою очередь, мозаицизм характеризуется наличием генетически различных клеточных популяций, имеющих общее происхождение [45]. Благодаря данным характеристикам молекулярная диагностика PROS сопряжена с рядом проблем. Одной из них является характер биологических образцов, т. е. определение оптимальной ткани для биопсии. При мозаичных формах заболеваний детекция мутаций зависит не только от специфических эффектов этой мутации, но также от ее распределения в ткани. Поэтому идентификация соматической мутации низкого титра может потребовать новых аналитических методов, обладающих более высокой чувствительностью в сравнении со стандартными методами генетического тестирования [2, 11, 22, 41, 45].

Материалом для исследования *PIK3CA* является образец пораженной ткани (кожа, липоматозные разрастания и т. д.) [2]. Для проведения исследования может быть использован материал, фиксированный формалином и залитый в парафин (FFPE) (парафиновый блок) [2, 41].

Таблица 2. Проявления изолированной формы PROS [22]

Table 2. Selected isolated PIK3CA-Related Overgrowth phenotypes by affected organ or tissue [22]

Орган или ткань Organ or Tissue	Фенотип Phenotype	Комментарий Comment
Мозг/голова Brain/head	Гемимегалэнцефалия: дисплазия головного мозга, обусловленная унилатеральными нарушениями нейронной миграции и пролиферации, результатом которых является одностороннее диспластическое увеличение одной из гемисфер <i>Hemimegalencephaly: brain dysplasia caused by unilateral disorders of neuronal migration and proliferation, resulting in unilateral dysplastic enlargement of one of the hemispheres</i>	Когнитивные нарушения и нарушения развития <i>Cognitive and developmental disabilities</i> Часто случаются судороги <i>Seizures are common</i> Могут присутствовать очаговые неврологические нарушения <i>Focal neurologic deficits may be present</i> Асимметрия лица <i>May result in facial asymmetry</i>
	Фокальная корковая дисплазия <i>Focal cortical dysplasia</i>	Типы I, II, III* <i>Types I, II, III*</i> Избыточный рост менее выражен, чем при гемимегалэнцефалии <i>Overgrowth not as exaggerated as in hemimegalencephaly</i> Может присутствовать эпилепсия, не контролируемая лекарственными препаратами <i>May → epilepsy, which may be refractory to medications if childhood onset</i> Когнитивные нарушения <i>Cognitive impairment</i>
	DMEG: очаговый избыточный рост головного мозга с корковой дисплазией; корковая дисплазия может быть двусторонней <i>DMEG: focal brain overgrowth w/cortical dysplasia; cortical dysplasia may be bilateral</i>	Отставание в развитии <i>Developmental delay</i> Часто тяжелая эпилепсия в первые несколько месяцев жизни <i>Frequently severe epilepsy w/in 1st few months of life</i> Могут присутствовать очаговые неврологические нарушения <i>Focal neurologic deficits may be present</i>
	Инфильтрирующий липоматоз лица <i>Facial infiltrating lipomatosis</i>	Односторонняя гипертрофия мягких тканей лица (чаще всего щеки) с жировой инфильтрацией <i>Unilateral hypertrophy of soft tissues of the face (most commonly cheek) w/underlying fat infiltration</i> Может включать костную гипертрофию <i>May include bony hypertrophy</i>
Конечности Limb	Гемигиперплазия <i>Hemihyperplasia</i>	Может включать всю конечность, часть конечности или только кисть или стопу (акральное разрастание) <i>May include whole limb, part of limb, or only hand or foot (acral overgrowth)</i> Может поражать мягкие ткани, мышцы и/или кости <i>May involve soft tissue, muscle, and/or bone</i>
	Макродактилия <i>Macrodactyly</i>	Может поражать ≥ 1 пальца на руке или ноге <i>May affect ≥ 1 digits on hand or foot</i> Может поражать мягкие ткани, мышцы и/или кости <i>May involve soft tissue, muscle and/or bones</i>
	Фибро-адипозная васкулярная аномалия <i>Fibroadipose vascular anomaly</i>	Фиброзно-жировая ткань с расширенными венами (флебэктазия), заменяющая мышечные волокна <i>Fibrofatty tissue w/dilated veins (phlebectasia) replaces muscle fibers</i> Венозная или лимфатическая мальформация с низким кровотоком <i>Low-flow venous or lymphatic malformation</i> Может проявляться в виде болезненного уплотнения, как правило, в икроножной мышце <i>May present as painful lump, typically of the gastrocnemius</i> Может быть связано с тыльным сгибанием голеностопного сустава и контрактурой голени <i>May be associate w/ankle dorsiflexion and calf contracture</i>
	Макродактилия <i>Macrodactyly</i>	Увеличение фиброзно-жировой ткани и костные разрастания в области нерва (например, верхних или нижних конечностях, кистей и стоп) с увеличением длины и окружности периферического нерва <i>Fibroadipose tissue enlargement &amp; bony overgrowth w/in a nerve territory (e.g., upper or lower limbs, hands and feet) w/↑ length &amp; circumference of peripheral nerve</i> Рост может быть статическим (пропорциональным) или поступательным (непропорциональным) <i>Growth can be static (proportionate) or progressive (disproportionate)</i>
Лимфатическая ткань Lymphatics	Изолированные лимфатические мальформации: расширенные сосудистые каналы, выстланные лимфатическими эндотелиальными клетками <i>Isolated lymphatic malformations: dilated vascular channels lined by lymphatic endothelial cells</i>	Жидкостные кисты обычно растут пропорционально росту больного человека; может быть боль и/или болезненность, если они инфильтративные <i>Fluid-filled cysts usually grow proportionally w/growth of affected person; may → pain and/or morbidity if they are infiltrative</i>
Сосудистая ткань Vascular	Сосудистые мальформации <i>Vascular malformations</i>	Включая капиллярные, венозные или смешанные мальформации <i>Include capillary, venous, or mixed malformations</i>
Кожа Skin	Доброкачественный лихеноидный кератоз <i>Benign lichenoid keratosis</i> Эпидермальные невусы <i>Epidermal nevi</i> Себорейный кератоз <i>Seborrheic keratosis</i>	Поражения кожи, как правило, доброкачественные <i>Skin lesions are typically benign</i>

**Примечание.** DMEG – диспластическая мегалэнцефалия; \* – Тип I: изолированные очаговые поражения с архитектурными аномалиями; Тип II: изолированные очаговые поражения с архитектурными и дисморфическими аномалиями; Тип III: корковая дезорганизация, связанная с другими основными поражениями или рядом с ними.

**Note.** DMEG – dysplastic megalencephaly; \* – Type I: isolated focal lesions with architectural anomalies; Type II: isolated focal lesions with architectural and dysmorphic abnormalities; Type III: cortical disorganization associated with or near other major lesions.

Таблица 3. Синдромальные фенотипы избыточного роста, связанные с PIK3CA [22] (начало)

Table 3. Selected syndromic PIK3CA-Related Overgrowth phenotypes [22] (beginning)

Фенотип <i>Phenotype</i>	Тип чрезмерного роста <i>Type of overgrowth</i>	Пороки развития/аномалии <i>Malformations/anomalies</i>			
		кожные и сосудистые <i>cutaneous and vascular</i>	опорно-двигательные <i>musculoskeletal</i>	висцеральные <i>visceral</i>	неврологические <i>neurological</i>
CLOVES	Асимметричный <i>Asymmetric</i> Врожденное липоматозное разрастание конечностей или туловища <i>Congenital lipomatous overgrowth of limb or on trunk</i> Рука и/или нога <i>Hand and/or foot</i> Подошвенно-ладонные разрастания <i>Plantar-palmar overgrowth</i>	Типично низкий лимфатический поток в зонах избыточного роста <i>Typically lymphatic low flow in areas of overgrowth</i> Линейный эпидермальный невус <i>Linear epidermal nevi</i> Болезненные параспинальные поражения с высоким потоком и расширение вен <i>Morbid paraspinal high-flow lesions &amp; phlebectasia</i>	Сколиоз <i>Scoliosis</i> Расщелина позвоноч-ника <i>Spina bifida</i> Деформация грудной клетки <i>Pectus deformities</i> Варусная деформация большого пальца стопы <i>Sandal-gap toes</i> Растопыренные пальцы ног <i>Splayed toes</i> Макро-, поли- и син-дактилия <i>Macro-, poly-, and syndactyly</i> Хондромалиция надко-ленника <i>Chondromalacia patellae</i> Вывихнутые колени <i>Dislocated knees</i>	Агенезия/гипопла-зия почек <i>Renal agenesis/hypoplasia</i> Поражение селе-зенки <i>Splenic lesions</i> Нефробластома <i>Wilms tumor</i>	Гемимегалэнцефалия <i>Hemimegalencephaly</i> Судороги <i>Seizures</i>
CLAPO	Частичное/генерализо-ванное поражение мягких тканей и костей <i>Partial/generalized of soft tissues and bones</i>	Капиллярная мальфор-мация нижней губы без прогрессирования <i>Lower-lip capillary malformation w/o progression</i> Лимфатическая мальформация лица/шеи и верхней части туловища <i>Lymphatic malformation of face/neck &amp; upper body</i>			
FH или/ or FAO	Сегментарное и прогрес-сирующее разрастание подкожной и висцеральной фиброзно-жировой ткани <i>Segmental and progressive overgrowth of subcutaneous and visceral fibroadipose tissue</i> Иногда разрастание скелета <i>Occasional skeletal overgrowth</i> Непропорциональное линейное разрастание <i>Disproportionate linear overgrowth</i>	Сосудистая мальфор-мация <i>Vascular malformation</i> Эпидермальные невусы <i>Epidermal nevi</i>	Прогрессирующее разрастание скелета (сохраненная архитек-тура) <i>Progressive skeletal overgrowth (preserved architecture)</i> Полидактилия <i>Polydactyly</i> Липоматозная инфильт-рация мышц <i>Lipomatous infiltration of muscles</i>	Кисты яичка или придатка яичка и гидроцеле <i>Testicular or epididymal cysts and hydrocele</i> Разрастание вну-тренних органов без селезенки/тимуса <i>Non-spleen/thymus visceral overgrowth</i>	
HNML	Асимметричное разраста-ние части тела или сегмента тела <i>Asymmetric overgrowth of a body part or body segment</i> Разрастание может быть статичным или умеренно прогрессирующим <i>Overgrowth may be static or mildly progressive</i>	Множественные липомы <i>Multiple lipomas</i>			

Таблица 3. Синдромальные фенотипы избыточного роста, связанные с PIK3CA [22] (окончание)

Table 3. Selected syndromic PIK3CA-Related Overgrowth phenotypes [22] (end)

Фенотип <i>Phenotype</i>	Тип чрезмерного роста <i>Type of overgrowth</i>	Пороки развития/аномалии <i>Malformations/anomalies</i>			
		кожные и сосудистые <i>cutaneous and vascular</i>	опорно-двигательные <i>musculoskeletal</i>	висцеральные <i>visceral</i>	неврологические <i>neurological</i>
МСАР или/or М-СМ	Мегалэнцефалия и HMEG <i>Megalencephaly and HMEG</i> Генерализованный чрезмерный рост (макросомия) <i>Generalized overgrowth (macrosomia)</i>	Кожные сосудистые мальформации, особенно мраморная кожа и капиллярные мальформации лица <i>Cutaneous vascular malformation, esp cutis marmorata and capillary malformations of the face</i>	Кожная синдактилия и постаксиальная полидактилия или полисиндактилия <i>Cutaneous syndactyly and postaxial polydactyly or polysyndactyly</i> Подкожные липомы <i>Subcutaneous lipomas</i>	Нефробластома (редко) <i>Wilms tumor (rare)</i>	Гипотония <i>Hypotonia</i> Судороги <i>Seizures</i> Аутичные черты <i>Autistic features</i> Умственная отсталость легкой и тяжелой степени <i>Mild-to-severe intellectual disability</i> Поведенческие проблемы <i>Behavioral problems</i> Симптомы менингиомы (редко) <i>Meningioma-assoc symptoms (rare)</i>
МРРН	Разрастание мозга <i>Brain overgrowth</i>		Синдактилия <i>Syndactyly</i> Вдавленная переносица <i>Depressed nasal bridge</i>		Задержка развития <i>Developmental delay</i> Умственная отсталость <i>Intellectual disability</i> Гипотония <i>Hypotonia</i> Судороги <i>Seizures</i> Медуллобластома-ассоциированные клинические признаки (очень редко) <i>Medulloblastoma-assoc clinical features (very rare)</i>

**Примечание/Note.** CLAPO – capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (капиллярная мальформация нижней губы, лимфатическая мальформация лица и шеи, асимметрия и частичное/генерализованное разрастание); CLOVES – congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз или другие аномалии развития скелета); FH or FAO – fibroadipose hyperplasia or overgrowth (фибро-жировая гиперплазия или разрастание); HHML – hemihyperplasia multiple lipomatosis (множественный липоматоз гемигиперплазии); HMEG – hemimegalencephaly (гемимегалэнцефалия); KTS – Klippel–Trenaunay syndrome (синдром Клиппеля–Треноне); МСАР или/or М-СМ – megalencephaly-capillary malformation (мегалэнцефалия-капиллярная мальформация); МРРН – megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome (синдром мегалэнцефалии-полимикрогирии-полидактилии-гидроцефалии).

Оптимизация методов молекулярно-генетического тестирования для пациентов с PROS является предметом дальнейшего исследования и сравнения различных методик. Стоит отметить, что отсутствие мутации *PIK3CA* не исключает клинический диагноз PROS у пациентов, отвечающих клиническим критериям, так как это может быть связано с ограничениями методов тестирования (низкий уровень мозаицизма), а также ввиду отсутствия оптимального количества материала.

### Терапия пациентов с *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum

Одной из основных терапевтических опций у пациентов с PROS длительное время являлось хирургическое лечение. В большинстве случаев хирургическое лечение способствовало купированию симптомов, сопровождающих различные формы PROS, а также носило косметический характер. Стоит отметить, что оно могло быть предложено весьма ограниченному числу больных с PROS. В настоящее время хирургическое лечение пациентов с PROS включает в себя корректирующую хирургию, удаление разрастания тканей, ампутацию, также эти методы могут быть комбинированы с интервенционными подходами (эмболизация сосудистой мальформации). Согласно исследованию M. Sarah et al., из 16 проанализированных исследований чрезмерный рост тканей лечили хирургическим путем в 13 (81,3 %) случаях [48].

Использование хирургических методов лечения широко описано у пациентов с макродактилией. Так, основываясь на данных анализа M. Sarah et al., 69,3 % исследований описывали результаты хирургических вариантов лечения у пациентов с макродактилией [46]. В исследовании F. Cerrato et al. был включен 21 пациент с изолированной врожденной макродактилией кисти. Большинство больных имели множественное поражение пальцев (12/21, 57 %). В 67 % случаев поражение локализовалось в области среднего пальца рук. В среднем было выполнено 3,2 этапных корректирующих операций, включая уменьшение объема мягких тканей (19/21, 90 %), частичную ампутацию и остеэктомию для уменьшения объема (9/21, 43 %), закрывающую клиновидную остеотомию (11/21, 52 %), эпифизеодез (7/21, 33 %), перенос пальцев (3/21, 14 %), перенос пальцев стопы (1/21, 5 %) и лучевая ампутация (6/21, 29 %). Различий между типами макродактилии по полу, пораженной стороне, скорости роста, пораженным пальцам или количеству процедур отмечено не было [47].

В исследовании J. Hardwicke et al. вошли 32 пациента с макродактилией. Локализация поражения в 20 случаях включала верхние конечности, в 13 – нижние конечности, в 1 наблюдении локализация поражения включала верхние и нижние конечности. Статистически значимой разницы в распределении макродакти-

лии в зависимости от латеральности или пораженной конечности получено не было ( $p > 0,05$ ). Локализация поражения чаще всего была представлена поражением среднего пальца. Хирургическое лечение было проведено в 26 случаях – 11 макродактилий нижних конечностей и 16 – верхних конечностей. В остальных наблюдениях проводилась консервативная терапия. В 14/26 случаях отмечалось прогрессирование заболевания. В группе пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, в среднем было проведено 2,5 операции (разброс – 1–6). Важно отметить, что статическое заболевание потребовало значительно меньшего количества операций ( $p < 0,01$ ), чем прогрессирующее (в среднем 1,8 и 3,1 операций соответственно) [48].

В ретроспективном исследовании J.A. Couto et al. в качестве хирургического лечения пациентов с PROS сообщалось о методах аспирации из гипертрофированных частей тела. В исследование были включены 17 пациентов в возрасте от 2 до 34 лет. Причины избыточного роста включали инфильтрирующий липоматоз ( $n = 7$ ), капиллярную мальформацию ( $n = 6$ ), гемигипертрофию ( $n = 1$ ), инфантильную гемангиому ( $n = 1$ ), липедему ( $n = 1$ ) и мегалэнцефалию-капиллярную мальформацию ( $n = 1$ ). Использование методов аспирации привело к уменьшению размеров гипертрофированных частей тела с улучшением функции и качества жизни у всех пациентов [49].

Системные агенты, используемые в настоящее время для лечения пациентов с PROS, нацелены на различные компоненты сигнального пути PI3K. К ним относятся ингибиторы mTOR, AKT и PI3K. Использование системной терапии mTOR-ингибитором (сиролимус) изучалось сразу в нескольких клинических исследованиях у лиц со сложными лимфатическими аномалиями, сосудистыми мальформациями и избыточным ростом [1, 5, 22, 50, 51]. Так, в исследовании V.E. Parker et al. были включены 39 пациентов с PROS со средним возрастом 16,6 года (разброс – 3–48 лет). Всем больным проводилась терапия сиरोлимусом в течение 26 нед с целевым уровнем концентрации в плазме крови 2–6 нг/мл. Семь пациентов были исключены из исследования в связи с развитием серьезных нежелательных явлений (НЯ) и 2 больных после длительной паузы в лечении на 23 нед. Во время лечения сиरोлимусом наблюдалось значительное изменение объема пораженных тканей – 7,2 % ( $p = 0,04$ ). В 28/39 (72 %) случаях было по крайней мере одно НЯ, которое считалось возможно, вероятно или определено связанным с сиरोлимусом. Наиболее распространенным классом НЯ была инфекция (16/39 пациентов, 41 %), за которой следовали заболевания крови или лимфатической системы (8/39, 21 %). Клинически значимые НЯ включали нейтропению IV степени (количество нейтрофилов  $0,02 \times 10^9/л$ ), интерстициальный пневмонит и синдром

гиперчувствительности к сиролимусу. В ходе данного исследования авторы отметили, что терапия сиролимусом оказывала наибольшее влияние на активно растущую ткань и не было отмечено значительного снижения роста тканей в непораженных участках, это свидетельствует о том, что сиролимус в низких дозах не ингибирует нормальный клеточный рост [1].

В ретроспективном исследовании S. Sandbank et al. также была показана эффективность терапии сиролимусом. В исследование включены 7 пациентов с PROS, что составило 36,8 % всей исследуемой популяции. В 6/7 случаях проводилась пероральная терапия сиролимусом (2 пациента с синдромом CLOVES и 4 с синдромом Клиппеля–Треноне) и в 1 наблюдении с синдромом Клиппеля–Треноне – только местная терапия. У 1 пациента с синдромом CLOVES (14,3 %) после 22 мес лечения сиролимусом отмечалось почти полное разрешение кистозных мальформаций кровеносных и лимфатических сосудов грудной стенки и избыточного роста конечностей. В 1 (14,3 %) случае объективного ответа зафиксировано не было и в 5 (71,4 %) наблюдалось частичное исчезновение исходных симптомов, включая пациента с синдромом Клиппеля–Треноне при местном лечении сиролимусом. Токсический профиль включал в себя инфекционные осложнения, гиперхолестеринемию, повышение уровня ферментов печени, боль в животе, тошноту [52].

В настоящее время использование алпелисиба продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость у пациентов с онкологическими заболеваниями с мутацией в гене *PIK3CA*. Основываясь на опыте использования алпелисиба в онкологической

практике, в 2018 г. Q. Venot et al. изучили его терапевтический потенциал при PROS [53]. Первоначально в исследование были включены 2 пациента с синдромом CLOVES, проведение терапии алпелисибом позволило добиться значительного регресса гипертрофированных участков тела и улучшения качества жизни больных при хорошей переносимости. В последующем в исследование были включены еще 17 пациентов с PROS. Объективный ответ на терапию был задокументирован в 100 % случаев, при этом среднее уменьшение окружности пораженной области составило  $12,6 \pm 3,8$  % и  $16,3 \pm 3,9$  % через 3 и 6 мес лечения соответственно. Дозовый режим для детей составлял 50 мг 1 раз/сут, для взрослых пациентов – 250 мг 1 раз/сут. Побочные эффекты отмечены в 29,4 % случаев и были представлены дискретными язвами во рту, транзиторной гипергликемией [53].

Таким образом, ингибиторы пути PI3K показали многообещающие результаты с удовлетворительным профилем токсичности у пациентов с PROS. Однако пока данные по эффективности и безопасности при использовании этих препаратов в реальных условиях ограничены. С учетом их использования в педиатрической практике крайне важны данные проспективных клинических исследований о долгосрочной безопасности и возможной отдаленной токсичности. Врачам-клиницистам также необходимо определить, как оптимально интегрировать эти новые таргетные препараты в текущие стратегии лечения, разрабатывая рекомендации по их применению, мониторингу токсичности и НЯ в процессе лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L., Luu M., Oden N.L., De Silva L., Sapp J.C., Andrews K., Bardou M., Chen K.Y., Darling T.N., Gautier E., Goldspiel B.R., Hadj-Rabia S., Harris J., Kounidas G., Kumar P., Lindhurst M.J., Loffroy R., Martin L., Phan A., Rother K.L., Widemann B.C., Wolters P.L., Coubes Ch., Pinson L., Willems M., Vincent-Delorme C., PROMISE Working Group, Vabres P., Semple R.K., Biesecker L.G. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *Genet Med*. 2019;21(5):1189–98. doi: 10.1038/s41436-018-0297-9.
- Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E.R., Semple R.K., Lindhurst M.J., Sapp J.C., Alomari A., Ezaki M., Dobyns W., Biesecker L.G. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):287–95. doi: 10.1002/ajmg.a.36836.
- Hillmann P., Fabbro D. PI3K/mTOR pathway inhibition: opportunities in oncology and rare genetic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5792. doi: 10.3390/ijms20225792.
- Hennessy B.T., Smith D.L., Ram P.T., Lu Y., Mills G.B. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(12):988–1004. doi: 10.1038/nrd1902.
- Adams D.M., Ricci K.W. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):455–70. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.011.
- Keppler-Noreuil K.M., Parker V.E., Darling T.N., Martinez-Agosto J.A. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):402–21. doi: 10.1002/ajmg.c.31531.
- Nguyen H.L., Boon L.M., Vikkula M. Vascular anomalies caused by abnormal signaling within endothelial cells: targets for novel therapies. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(3):233–8. doi: 10.1055/s-0037-1604296.
- Fruman D.A., Chiu H., Hopkins B.D., Bagrodia S., Cantley L.C., Abraham R.T. The PI3K pathway in human disease. *Cell*. 2017;170(4):605–35. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.029.
- Goncalves M.D., Hopkins B.D., Cantley L.C. Phosphatidylinositol 3-kinase, growth disorders, and cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2052–62. doi: 10.1056/NEJMr1704560.
- Liu P., Cheng H., Roberts T.M., Zhao J.J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(8):627–44. doi: 10.1038/nrd2926.
- Gymnopoulos M., Elsliger M.A., Vogt P.K. Rare cancer-specific mutations in *PIK3CA* show gain of function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(13):5569–74. doi: 10.1073/pnas.0701005104.
- International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification for vascular anomalies. Revised 2018. <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>.
- Canaud G., Hammill A.M., Adams D., Vikkula M., Keppler-Noreuil K.M. A review of mechanisms of disease across *PIK3CA*-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):306. doi: 10.1186/s13023-021-01929-8.
- Wassef M., Blei F., Adams D., Alomari A., Baselga E., Berenstein A., Burrows P., Frieden I.J., Garzon M.C., Lopez-Gutierrez J.C., Lord D.J., Mitchel S., Powell J., Prendiville J., Vikkula M., ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–14. doi: 10.1542/peds.2014-3673.
- Goss J.A., Konczyk D.J., Smits P., Sudduth C.L., Bischoff J., Liang M.G., Greene A.K. Diffuse capillary malformation with overgrowth contains somatic *PIK3CA* variants. *Clin Genet*. 2020;97(5):736–40. doi: 10.1111/cge.13702.
- Hughes M., Hao M., Luu M. *PIK3CA* vascular overgrowth syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(4):539–46. doi: 10.1097/MOP.0000000000000923.
- Rodriguez-Laguna L., Agra N., Ibañez K., Oliva-Molina G., Gordo G., Khurana N., Hominick D., Beato M., Colmenero I., Herranz G., Torres Canizalez J.M., Rodríguez Pena R., Vallespín E., Martín-Arenas R., Del Pozo Á., Villaverde C., Bustamante A., Ayuso C., Lapunzina P., Lopez-Gutierrez J.C., Dellinger M.T., Martínez-Glez V. Somatic activating mutations in *PIK3CA* cause generalized lymphatic anomaly. *J Exp Med*. 2019;216(2):407–18. doi: 10.1084/jem.20181353.
- López-Gutiérrez J.C., Lapunzina P. New Syndrome Capillary Malformation of the Lower Lip, Lymphatic Malformation of the Face and Neck, Asymmetry and Partial/Generalized Overgrowth (CLAPO): Report of Six Cases of a New Syndrome/Association. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(20):2583–8. doi: 10.1002/ajmg.a.32517.
- Flores-Terry M.Á., Zamberk-Majlis P., Cortina-de la Calle M.P., García-Arpa M. CLAPO Syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:180. doi: 10.1016/j.adengl.2017.12.016.
- Sapp J.C., Turner J.T., van de Kamp J.M., van Dijk F.S., Lowry R.B., Biesecker L.G. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):2944–58. doi: 10.1002/ajmg.a.32023.
- Alomari A.I. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2009;18(1):1–7. doi: 10.1097/MCD.0b013e328317a716.
- Mirzaa G., Graham J.M. Jr, Keppler-Noreuil K., Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Mirzaa G.M., Amemiya A. *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum. In: *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 23946963.
- Wang S.K., Drucker N.A., Gupta A.K., Marshalleck F.E., Dalsing M.C. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel–Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(4):587–95. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.10.084.
- Gloviczki P., Driscoll D.J. Klippel–Trénaunay syndrome: current management. *Phlebology*. 2007;22(6):291–8. doi: 10.1258/026835507782655209.
- Alomari A.I., Spencer S.A., Arnold R.W., Chaudry G., Kasser J.R., Burrows P.E., Govender P., Padua H.M., Dillon B., Upton J., Taghinia A.H., Fishman S.J., Mulliken J.B., Fevurly R.D., Greene A.K., Landrigan-Ossar M., Paltiel H.J., Trenor C.C., Kozakewich H.P. Fibro-adipose vascular anomaly: clinical-radiologic-pathologic features of a newly delineated disorder of the extremity. *J Pediatr Orthop*. 2014;34:109–17. doi: 10.1097/BPO.0b013e3182a1f0b8.
- Shaikh R., Alomari A.I., Kerr C.L., Miller P., Spencer S.A. Cryoablation in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): a minimally invasive treatment option. *Pediatr Radiol*. 2016;46:1179–86. doi: 10.1007/s00247-016-3576-0.
- Fernandez-Pineda I., Marcilla D., Downey-Carmona F.J., Roldan S., Ortega-Laureano L., Bernabeu-Wittel J. Lower extremity fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): a new case of a newly delineated disorder. *Ann Vasc Dis*. 2014;7:316–9. doi: 10.3400/avd.cr.14-00049.
- Garde A., Guibaud L., Goldenberg A., Petit F., Dard R., Roume J., Mazereeuw-Hautier J., Chassaing N., Lacombe D., Morice-Picard F., Toutain A., Arpin S., Boccaro O., Touraine R., Blanchet P., Coubes C., Willems M., Pinson L., Van Kien P.K., Chiaverini C., Giuliano F., Alessandri J.-L., Mathieu-Dramard M., Morin G., Bursztejn A.C., Mignot C., Doummar D., Rocco F.D., Cornaton J., Nicolas C., Gautier E., Luu M., Bardou M., Sorlin A., Philippe C., Ederly P., Rossi M., Carmignac V., Thauvin-Robinet C., Vabres P., Faivre L. Clinical and neuroimaging findings in 33 patients with MCAP syndrome: A survey to evaluate relevant endpoints for future clinical trials. *Clin Genet*. 2021;99(5):650–61. doi: 10.1111/cge.13918.
- Mirzaa G., Timms A.E., Conti V., Boyle E.A., Girisha K.M., Martin B., Kircher M., Olds C., Juusola J., Collins S., Park K., Carter M., Glass I., Krägeloh-Mann I., Chitayat D., Parikh A.S., Bradshaw R., Torti E., Braddock S., Burke L., Ghedia S., Stephan M., Stewart F., Prasad C.,

- Napier M., Saitta S., Straussberg R., Gabbett M., O'Connor B.C., Keegan C.E., Yin L.J., Lai A.H.M., Martin N., McKinnon M., Addor M.C., Boccutto L., Schwartz C.E., Lanoel A., Conway R.L., Devriendt K., Tatton-Brown K., Pierpont M.E., Painter M., Worgan L., Reggin J., Hennekam R., Tsuchiya K., Pritchard C.C., Aracena M., Gripp K.W., Cordisco M., Van Esch H., Garavelli L., Curry C., Gorieli A., Kayserilli H., Shendure J., Guerrini R., Dobyns W.B. *PIK3CA*-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution. *JCI Insight*. 2016;1(9):e87623. doi: 10.1172/jci.insight.87623.
30. Couto J.A., Konczyk D.J., Vivero M.P., Kozakewich H.P.W., Upton J., Fu X., Padwa B.L., Mulliken J.B., Warman M.L., Greene A.K. Somatic *PIK3CA* mutations are present in multiple tissues of facial infiltrating lipomatosis. *Pediatr Res*. 2017;82:850–4. doi: 10.1038/pr.2017.155.
31. Peterman C.M., Fevury R.D., Alomari A.I., Trenor C.C., Adams D.M., Vadeboncoeur S., Liang M.G., Greene A.K., Mulliken J.B., Fishman S.J. Sonographic screening for Wilms tumor in children with CLOVES syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12). doi: 10.1002/pbc.26684.
32. Postema F.A.M., Hopman S.M.J., Aalfs C.M., Berger L.P.V., Bleeker F.E., Dommeyer C.J., Jongmans M.C.J., Letteboer T.G.W., Olderode-Berends M.J.W., Wagner A., Hennekam R.C., Merks J.H.M. Childhood tumours with a high probability of being part of a tumour predisposition syndrome; reason for referral for genetic consultation. *Eur J Cancer*. 2017;80:48–54. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.021.
33. Moore C.A., Toriello H.V., Abuelo D.N., Bull M.J., Curry C.J., Hall B.D., Higgins J.V., Stevens C.A., Twersky S., Weksberg R., Dobyns W.B. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet*. 1997;70:67–73. PMID: 9129744.
34. Schwartz I.V.D., Felix T.M., Riegel M., Schüler-Faccini L. Atypical macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita with retinoblastoma. *Clin Dysmorphol*. 2002;11:199–202. doi: 10.1097/00019605-200207000-00010.
35. Mills J.R., Moyer A.M., Kipp B.R., Poplawski A.B., Messiaen L.M., Babovic-Vuksanovic D. Unilateral vestibular schwannoma and meningiomas in a patient with *PIK3CA*-related segmental overgrowth: Co-occurrence of mosaicism for 2 rare disorders. *Clin Genet*. 2018;93:187–90. doi: 10.1111/cge.13099.
36. Piacitelli A.M., Jensen D.M., Brandling-Bennett H., Gray M.M., Batra M., Gust J., Thaker A., Paschal C., Tsuchiya K., Pritchard C.C., Perkins J., Mirzaa G.M., Bennett J.T. Characterization of a severe case of *PIK3CA*-related overgrowth at autopsy by droplet digital polymerase chain reaction and report of *PIK3CA* sequencing in 22 patients. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2301–8. doi: 10.1002/ajmg.a.40487.
37. Mirzaa G.M., Conway R.L., Gripp K.W., Lerman-Sagie T., Siegel D.H., de Vries L.S., Lev D., Kramer N., Hopkins E., Graham J.M., Dobyns W.B. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(2):269–91. doi: 10.1002/ajmg.a.34402.
38. Domp Martin A., Acher A., Thibon P., Tourbach S., Hermans C., Deneys V., Pocock B., Lequerrec A., Labbé D., Barrellier M.T., Vanwijck R., Vikkula M., Boon L.M. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol*. 2008;144(7):873–7. doi: 10.1001/archderm.144.7.873.
39. Venot Q., Canaud G. [Segmental overgrowth syndromes and therapeutic strategies]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(3):235–42. doi: 10.1051/medsci/2020023.
40. Lindhurst M.J., Sapp J.C., Teer J.K., Johnston J.J., Finn E.M., Peters K., Turner J., Cannons J.L., Bick D., Blakemore L., Blumhorst C., Brockmann K., Calder P., Cherman N., Deardorff M.A., Everman D.B., Golas G., Greenstein R.M., Kato B.M., Keppler-Noreuil K.M., Kuznetsov S.A., Miyamoto R.T., Newman K., Ng D., O'Brien K., Rothenberg S., Schwartzentruber D.J., Singhal V., Tirabosco R., Upton J., Wientroub S., Zackai E.H., Hoag K., Whitewood-Neal T., Robey P.G., Schwartzberg P.L., Darling T.N., Tosi L.L., Mulliken J.C., Biesecker L.G. A mosaic activating mutation in *AKT1* associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(7):611–9. doi: 10.1056/NEJMoal104017.
41. Rivière J.B., Mirzaa G.M., O'Roak B.J., Beddaoui M., Alcantara D., Conway R.L., St-Onge J., Schwartzentruber J.A., Gripp K.W., Nikkel S.M., Worthylake T., Sullivan C.T., Ward T.R., Butler H.E., Kramer N.A., Albrecht B., Armour C.M., Armstrong L., Caluseriu O., Cytrynbaum C., Drolet B.A., Innes A.M., Lauzon J.L., Lin A.E., Mancini G.M., Meschino W.S., Reggin J.D., Saggat A.K., Lerman-Sagie T., Uyanik G., Weksberg R., Zirn B., Beaulieu C.L. Finding of Rare Disease Genes (FORGE) Canada Consortium, Majewski J., Bulman D.E., O'Driscoll M., Shendure J., Graham J.M., Boycott K.M., Dobyns W.B. *De novo* germline and postzygotic mutations in *AKT3*, *PIK3R2* and *PIK3CA* cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012;44(8):934–40. doi: 10.1038/ng.2331.
42. Kurek K.C., Luks V.L., Ayturk U.M., Alomari A.I., Fishman S.J., Spencer S.A., Mulliken J.B., Bowen M.E., Yamamoto G.L., Kozakewich H.P., Warman M.L. Somatic mosaic activating mutations in *PIK3CA* cause CLOVES syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(6):1108–15. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.05.006.
43. Lee J.H., Huynh M., Silhavy J.L., Kim S., Dixon-Salazar T., Heiberg A., Scott E., Bafna V., Hill K.J., Collazo A., Funari V., Russ C., Gabriel S.B., Mathern G.W., Gleeson J.G. *De novo* somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly. *Nat Genet*. 2012;44(8):941–5. doi: 10.1038/ng.2329.
44. Poduri A., Evrony G.D., Cai X., Elhosary P.C., Beroukhi R., Lehtinen M.K., Hills L.B., Heinzen E.L., Hill A., Hill R.S., Barry B.J., Bourgeois B.F., Riviello J.J., Barkovich A.J., Black P.M., Ligon K.L., Walsh C.A. Somatic activation of *AKT3* causes hemispheric developmental brain malformations. *Neuron*. 2012;74(1):41–8. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.010.
45. Biesecker L.G., Spinner N.B. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet*. 2013;14(5):307–20. doi: 10.1038/nrg3424.
46. Bernhard S.M., Adam L., Atef H., Häberli D., Bramer W.M., Minder B., Döring Y., Laine J.E., Muka T., Rössler J., Baumgartner I. A systematic review of the safety and efficacy of currently used treatment modalities in the treatment of patients with *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(2):527–38.e2. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.07.008.
47. Cerrato F., Eberlin K.R., Waters P., Upton J., Taghinia A., Labow B.I. Presentation and treatment of macrodactyly in children. *J Hand Surg Am*. 2013;38(11):2112–23. doi: 10.1016/j.jhnsa.2013.08.095.
48. Hardwicke J., Khan M.A., Richards H., Warner R.M., Lester R. Macrodactyly – options and outcomes. *J Hand Surg Eur Vol*. 2013;38(3):297–303. doi: 10.1177/1753193412451232.
49. Couto J.A., Maclellan R.A., Greene A.K. Management of Vascular Anomalies and Related Conditions Using Suction-Assisted Tissue Removal. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(4):511e–4. doi: 10.1097/PRS.0000000000001558.
50. Jacob A.G., Driscoll D.J., Shaughnessy W.J., Stanson A.W., Clay R.P., Gloviczki P. Klippel-Trénaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(1):28–36. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63615-X.
51. Adams D.M., Trenor C.C., Hammill A.M., Vinks A.A., Patel M.N., Chaudry G., Wentzel M.S., Moberley-Schuman P.S., Campbell L.M., Brookbak C., Gupta A., Chute C., Eile J., McKenna J., Mellow A.C., Fei L., Hornung L., Seid M., Dasgupta A.R., Dickie B.H., Elluru R.G., Lucky A.W., Weiss B., Azizkhan R.G. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257. doi: 10.1542/peds.2015.3257.
52. Sandbank S., Molho-Pessach V., Farkas A., Barzilai A., Greenberger S. Oral and Topical Sirolimus for Vascular Anomalies: A Multicentre Study and Review. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(11):990–6. doi: 10.2340/00015555-3262.

53. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H., Berteloot L., Ladraa S., Duong J.P., Blanc E., Johnson S.C., Huguin C., Voccaro O., Sarnacki S., Boddaert N., Pannier S., Martinez F., Magassa S., Yamaguchi J., Knebelmann B., Merville P., Grenier N., Joly D., Cormier-Daire V., Michot C., Bole-Feysot C., Picard A., Soupre V., Lyonnet S., Sadoine J., Slimani L., Chaussain C., Laroche-Raynaud C., Guibaud L., Broissand C., Amiel J., Legendre C., Terzi F., Canaud G. Targeted therapy in patients with *PIK3CA*-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558(7711):540–6. doi: 10.1038/s41586-018-0217-9.

Статья поступила в редакцию: 20.01.2022. Принята в печать: 29.03.2022.  
*Article was received by the editorial staff: 20.01.2022. Accepted for publication: 29.03.2022.*