

І.М. Бензар<sup>1</sup>, Д.В. Жумік<sup>2</sup>

# Інгібітори mTOR-рецепторів у комплексному лікуванні судинних мальформацій високого ризику у дітей

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Paediatric surgery.Ukraine.2020.2(67):6-13; DOI 10.15574/PS.2020.67.6

**For citation:** Benzar IM, Zhumik DV. (2020). mTOR Inhibitors in the complex treatment of high-risk vascular malformations in children. Paediatric Surgery,Ukraine. 2(67): 10-17. doi 10.15574/PS.2020.67.6

Результати нещодавніх експериментальних та клінічних досліджень показали, що інгібітори mTOR-рецепторів здатні зупиняти прогресування судинних мальформацій та значно покращити якість життя пацієнтів. Це можливо за рахунок переривання ланцюга реакцій фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/АКТ/mTOR.

**Метою** дослідження є вивчення ефективності та безпеки інгібіторів mTOR рецепторів у дітей із судинними мальформаціями високого ризику.

**Матеріали і методи.** У дослідження включено шість пацієнтів віком від 1 до 9 років з великими лімфатичними мальформаціями (n=3) та складними судинними мальформаціями з повільним кровотоком, зокрема капошиформним лімфангіоматозом (n=1), хворобою Горам–Стаута (n=1), синдромом Кліппеля–Тренона (n=1), які були резистентними до традиційних методів лікування. Сіролімус призначали перорально в початковій дозі 0,8 мг/м<sup>2</sup> кожні 12 годин до досягнення цільової концентрації в плазмі крові 5–10 нг/мл. Оцінка кінцевого результату дослідження – визначення ефективності та безпеки препарату – проводилась на основі клінічних, лабораторних та радіологічних даних.

**Результати.** Тривалість лікування сіролімусом становила від 6 до 24 місяців. У всіх пацієнтів спостерігали покращення стосовно одного або кількох проявів захворювання, що проявлялося полегшенням респіраторних симптомів, припиненням плевральної ексудації, нормалізацією показників згортання крові, зупинкою кровотечі та лімфореї, полегшенням болю і, як результат, покращанням якості життя. Радіологічними ознаками ефективності лікування були зменшення розмірів ураження та зупинка остеолізу. У пацієнтів була добра толерантність до лікування сіролімусом з деякими побічними ефектами, такими як лейкопенія (n=1), стоматит (n=2), дисліпідемія (n=2). У жодному випадку не спостерігали повного одужання пацієнта, однак на фоні лікування не було погіршення перебігу захворювання.

**Висновки.** Сіролімус був ефективним при лікуванні великих лімфатичних мальформацій та комбінованих судинних аномалій, які були резистентними до традиційних методів та спостерігалась добра толерантність до терапії.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** сіролімус, лімфатичні мальформації, комбіновані судинні аномалії, діти.

## mTOR Inhibitors in the complex treatment of high-risk vascular malformations in children

I.M. Benzar<sup>1</sup>, D.V. Zhumik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Children's Specialised Hospital «OKhMATDYT», Kyiv, Ukraine

Recent experimental and clinical studies demonstrated that mTOR receptor inhibitors can stop the progression of vascular malformations and significantly improve patients' quality of life. This is possible due to the interruption of the chain of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) / AKT / mTOR reactions.

**The purpose** of the study is to assess the efficacy and safety of mTOR receptor inhibitors in children with high-risk vascular malformations.

**Materials and methods.** Six patients, from 1 to 9 years old, with extensive lymphatic malformations (n=3), complex slow-flow malformations – kaposiform lymphangiomatosis (n=1), Gorham-Stout disease (n=1), Klippel-Trenaunay syndrome (n=1), refractory to standard care, were enrolled in this study.

Sirolimus was administered orally at initial dosage of 0.8 mg/m<sup>2</sup>/12 hour with pharmacokinetic-guided target serum concentration level of 5 to 10 ng/ml. The primary endpoints were safety and efficacy, based on clinical, laboratory and radiological evaluations.

**Results.** The duration of sirolimus treatment was from 6 to 24 months. All patients had improvement in one or more aspects of their diseases. It was relief of respiratory symptoms, stop of pleural effusion, normalization of blood coagulation parameters, discontinuation of bleeding and lymphorrhoea, pain relief and as a result quality of life improvement. Radiological signs of treatment efficiency were reduction of the lesion size and stopping of the osteolysis. Sirolimus was well tolerated, with leucopenia (n=1), stomatitis (n=2), and dyslipidemia (n=2) adverse event. In no case was complete recovery of the patient observed, but there was no deterioration in the course of the disease.

**Conclusions.** Sirolimus was efficient in extensive LM and complex vascular malformations that were refractory to conventional treatments and was well tolerated. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** sirolimus, lymphatic malformation, complex vascular malformation, children.

## Ингибиторы mTOR-рецепторов в комплексном лечении сосудистых мальформаций высокого риска у детей

I.N. Benzar<sup>1</sup>, D.V. Zhumik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Результаты недавних экспериментальных и клинических исследований показали, что ингибиторы mTOR-рецепторов могут останавливать прогрессирование сосудистых мальформаций и значительно улучшить качество жизни пациентов. Это возможно за счет разрыва цепи реакций фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/AKT/mTOR.

**Целью** исследования является изучение эффективности и безопасности ингибиторов mTOR-рецепторов у детей с сосудистыми мальформациями высокого риска.

**Материалы и методы.** В исследование включены шесть пациентов в возрасте от 1 до 9 лет с большими лимфатическими мальформациями (n=3) и сложными сосудистыми мальформациями с медленным кровотоком, в частности капошиформным лимфангиоматозом (n=1), болезнью Горам-Стаута (n=1), синдромом Клиппеля-Треноне (n=1), которые были резистентными к традиционным методам лечения. Сиролимус назначали перорально в начальной дозе 0,8 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов до достижения целевой концентрации в плазме крови 5–10 нг/мл. Оценка конечного результата исследования – определение эффективности и безопасности препарата – проводилась на основании клинических, лабораторных и радиологических данных.

**Результаты.** Продолжительность лечения сиролимусом составляла от 6 до 24 месяцев. У всех пациентов наблюдали улучшение в отношении одного или нескольких проявлений заболевания, что проявлялось облегчением респираторных симптомов, прекращением плевральной экссудации, нормализацией показателей свертывания крови, остановкой кровотечения и лимфорее, облегчением боли и, как результат, улучшением качества жизни. Радиологическими признаками эффективности лечения были уменьшение размеров поражения и остановка остеолиза. У пациентов была хорошая толерантность к лечению сиролимусом с некоторыми побочными эффектами, такими как лейкопения (n=1), стоматит (n=2), дислипидемия (n=2). Ни в одном случае не наблюдали полного выздоровления пациента, однако на фоне лечения не было ухудшения течения заболевания.

**Выводы.** Сиролимус был эффективным при лечении больших лимфатических мальформаций и комбинированных сосудистых аномалий, которые были резистентными к традиционным методам и наблюдалась хорошая толерантность к терапии.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** сиролимус, лимфатические мальформации, комбинированные сосудистые аномалии, дети.

## Вступ

Сучасні дослідження геному людини, використовуючи технології масивного паралельного секвенсування ДНК, дозволили детально дослідити молекулярно-генетичні чинники, які сприяють виникненню новоутворень та деяких рідкісних захворювань, у тому числі судинних аномалій [10]. Нові знання в галузі молекулярної генетики відображені в оновленій класифікації Міжнародної організації з вивчення судинних аномалій (ISSVA) 2018 року, до багатьох судинних аномалій включено

розшифрований молекулярний генотип [11]. У 2015 році вчені Гарвардського медичного університету опублікували результати генетичного дослідження пацієнтів із судинними аномаліями, за результатами якого у 80% пацієнтів з ізольованими лімфатичними мальформациями (ЛМ) та синдромами, частиною яких є ЛМ (зокрема, синдром Клиппеля-Треноне, CLOVES синдром, фіброзно-адипозні судинні аномалії), виявлено постзиготні соматичні мозаїчні мутації гена *PIK3CA* (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha) [10].

## Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

Відмінність соматичних мутацій від генеративних у тому, що уражена ділянка обмежена специфічним типом клітин або анатомічною ділянкою. Стосовно соматичних мутацій важливим є той факт, що патогенні клітини не обов'язково наявні в крові, тому генетичне тестування крові у таких пацієнтів найімовірніше буде негативним. У пацієнтів з ЛМ соматичну мутацію *PIK3CA* було виявлено в лімфатичному ендотелії [14]. Мутація *PIK3CA* поєднується зі збільшенням розміру клітин, надмірним ростом тканин та деякими злоякісними новоутвореннями. Наявність мутації може пояснити надмірний ріст тканин при певних ЛМ, які охоплюють велику площу ураження [11]. Ні підставі результатів вивчення генетичної основи судинних мальформацій було встановлено, що первинна або опосередкована медикаментозна супресія гена чи ланки генетичного ланцюга може мати терапевтичний ефект при певних судинних мальформаціях [4].

Ген *PIK3CA* відіграє ключову роль у регуляції ангиогенезу, частиною ланцюга якого є рецептор mTOR, що інтегрує сигнали зі шляху PI3K/AKT для координації належного росту та проліферації клітин шляхом регулювання рибосомного біогенезу та синтезу білка [16]. Сіролімус (рапаміцин) має здатність пригнічувати фермент mTOR, що є компонентом клітинного сигнального шляху *PIK3CA*, та демонструє обнадійливі результати лікування складних судинних аномалій [1,5].

Ми презентуємо власний досвід використання сіролімусу для лікування судинних мальформацій високого ризику у дітей. У вітчизняній літературі це дослідження є першим задокументованим прикладом використання інгібіторів mTOR-рецепторів для лікування дітей із судинними аномаліями.

**Мета** дослідження – вивчення ефективності та безпеки застосування інгібіторів mTOR-рецепторів у дітей із судинними мальформаціями високого ризику.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей.

### Матеріал і методи дослідження

**Характеристика пацієнтів.** У дослідження було включено шість пацієнтів із важкими судинними аномаліями та ускладненим перебігом, які перебували на обстеженні та лікуванні у НДСЛ «ОХМАТ-ДИТ» з 2017 по 2019 роки, і в яких на фоні використання традиційних методів лікування (хірургічне

видалення, склерозування, ендovasкулярні втручання) не було досягнуто клінічного результату або ці методи не було використано як потенційно небезпечні в плані виникнення ускладнень.

У трьох пацієнтів було діагностовано ЛМ великої площі та критичної локалізації та у трьох пацієнтів були складні судинні аномалії, зокрема синдром Кліппеля–Треноне, хвороба Горам–Стаут, капошиформний лімфангіоматоз. Вік дітей на початок лікування становив від 1 до 9 років, переважали пацієнти чоловічої статі (5/1).

У хлопчика *Е.*, 11 місяців, гостро виникла дихальна недостатність внаслідок синдрому внутрішньогрудного напруження, зумовленого крововиливом у порожнину кісти ЛМ. В ургентному порядку виконано хірургічне втручання – торакотомія, резекція медіастинальної частини ЛМ, інтраопераційне введення блеоміцину в резидуальну кісту. Перебіг післяопераційного періоду без ускладнень, дитина екстубована на 4-ту добу. За даними МРТ, ЛМ огортає дихальні шляхи зі зміщенням та компресією гортані і трахеї, поширюється міжфасціальними просторами шиї, у середостіння, огортаючи судинний пучок, у тому числі плечоголовні вени та верхню порожнисту вену, щільно контактує з перикардом.

Враховуючи циркулярне розташування ЛМ навколо дихальних шляхів, їх зміщення та часткову компресію, радикальне хірургічне видалення неможливе, а склерозування потенційно небезпечне, оскільки тимчасова запальна реакція може спричинити збільшення об'єму кіст та посилення дихальних розладів.

Пацієнт *Ж.*, 2 роки, ЛМ великих розмірів грудної стінки з поширенням у середостіння, аксиллярну ділянку, плече. Оскільки площа ураження велика, ефект склерозування незначний, проведені повторні хірургічні втручання. Після часткового висічення ЛМ у післяопераційному періоді відмічається ріст мальформації з інфільтрацією шкіри на значній ділянці. Мальформація інфільтрує усі тканини грудної стінки, поширюється трансфасціалью, визначається в середостінні. Показанням до призначення консервативного лікування був інфільтративний ріст, неефективність хірургічного лікування та склерозування, лімфорей.

Дівчинка *М.*, 8 років, ЛМ черевної порожнини та заочеревинного простору, госпіталізована після повторних операційних втручань. Проведена апендектомія, після якої виникла клініка кишкової непрохідності, виконана релапаротомія. Інтраопераційно виявлена ЛМ черевної порожнини з інфільтрацією брижі тонкої та товстої кишки на всьому протязі.

Після операційних втручань больовий синдром утримується, видалення ЛМ не проводилось.

*Пацієнт С.*, 9 років, хвороба Горам–Стаут. У дитини на фоні остеолізу грудних та поперекових хребців розвинулася нижня параплегія, хілоторакс. Діагноз верифіковано гістологічно шляхом пункційної біопсії грудного хребця. Призначено комплексне консервативне лікування (вінкрислін, сіролімус, кортикостероїди).

*Пацієнт М.*, 7 років, капошиформний лімфангіоматоз із синдромом Касабаха–Меріт (важка тромбоцитопенія). Маніфестація захворювання у дворічному віці як хілоперикард, у подальшому спостерігається стійка тромбоцитопенія. Дитина тривалий час знаходилась під спостереженням гематологів, відмічалась резистентність тромбоцитопенії на фоні традиційної терапії. Діагноз верифіковано після біопсії тканин середостіння.

*Хлопчик Б.*, 2 роки, синдром Кліппеля–Треноне. Персистуюча маргінальна вена правої нижньої кінцівки, тип IV за Вебер, кістозна ЛМ черевної порожнини і заочеревинного простору, венозна мальформація прямої і сигмовидної кишки. Дитині виконано склерозування заочеревинної ЛМ та лімфо-венозної мальформації ураженої кінцівки, емболізацію маргінальної вени в її проксимальній частині (для профілактики тромбоемболічних ускладнень). Враховуючи значну площу ураження, поєднання різноманітних судинних мальформацій, лікувальні заходи мали нестійкий, тимчасовий ефект.

**Лікування.** Сіролімус призначали двічі на день, ентерально, за тривалою схемою з початковою дозою 0,8 мг/м<sup>2</sup>/прийом. Стартова доза препарату не перевищувала 2 мг на прийом. Дозу корегували з метою досягнення рівня сіролімусу в плазмі крові в межах 5–10 нг/мл. Загальну тривалість лікування визначали клінічним результатом та наявністю і важкістю побічних ефектів.

Враховуючи імуносупресивний вплив сіролімусу та високий ризик пневмоцистної пневмонії, у всіх пацієнтів проводилася профілактика з використанням Sulfamethoxazole/trimethoprim (5 мг/кг). Вакцинація живими вакцинами на період лікування протипоказана. Протипоказаний також прийом інгібіторів або індукторів СYP3A4, враховуючи фармакокінетику сіролімусу.

**Контроль безпеки лікування.** КТ органів грудної клітки виконували до початку терапії і кожні три місяці на фоні лікування. Проводили контроль рівня сіролімусу в крові щотижня до досягнення очікуваної концентрації 5–10 нг/мл, а потім – щомісяця. Лабораторний моніторинг включав: загальний

аналіз крові, визначення рівня фібриногену, D-димерів, амінотрансфераз, холестерину, тригліцеридів перед початком лікування і потім кожні два тижні на фоні терапії. Дотримувалися певних лабораторних критеріїв для початку лікування: рівень білірубину <15 мкмоль/л, альбуміну – більше 20 г/л, креатиніну – менше 1,6 мг/мл, гемоглобіну – більше 80 г/л, тромбоцитів більше – 50×10<sup>9</sup>/л, холестерину – менше 1,6 моль/л, тригліцеридів – менше 1,8 ммоль/л.

**Контроль ефективності терапії.** Стандартизована оцінка результатів лікування у пацієнтів зі складними та комплексними судинними мальформаціями не визначена [1], що зумовлено їх прогресуючим перебігом, ураженням різних органів та систем, різноманітними клінічними проявами. Тому для оцінки ефективності лікування нами використано два основні методи: це радіологічне дослідження (МРТ для усіх пацієнтів та додатково КТ при ураженні кісток скелету) та клінічна ефективність лікування (зменшення або купірування клінічних симптомів, покращення якості життя пацієнтів).

### Результати дослідження

Узагальнююча характеристика пацієнтів наведена у таблиці.

Тривалість лікування сіролімусом становила від 6 до 24 місяців, у середньому 8,7±7,1.

Сіролімус як монотерапія проведена в одному клінічному випадку – у пацієнтки восьми років з ЛМ великих розмірів черевної порожнини та заочеревинного простору. Однак попередньо в іншому лікувальному закладі дитині проведені оперативні втручання: перше – апендектомія, потім двічі з приводу гострої кишкової непрохідності. Неможливість радикального видалення мальформації та персистенція абдомінального больового синдрому були показаннями для призначення терапії інгібітором mTOR-рецепторів.

Лікування сіролімусом у комбінації з хірургічним видаленням частини мальформації та склерозуванням проведено двом пацієнтів з ЛМ грудної стінки, середостіння. Пацієнтам з капошиформним лімфангіоматозом та хворобою Горам–Стаут сіролімус призначено у комбінації з вінкристином та кортикостероїдами. У дитини із синдромом Кліппеля–Треноне проведено ендovasкулярне лікування та склерозування.

Клінічним результатом призначення сіролімусу у пацієнтів з ЛМ було зменшення розмірів мальформації (n=3), на фоні якого вдалося досягти купірування больового синдрому у дитини з ураженням черевної порожнини та заочеревинного простору, усунення



Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

Таблиця

Характеристика пацієнтів із судинними аномаліями, яким проводилася терапія сіролімусом (n=6)

№ з/п	Стать	Вік на початок терапії	Діагноз	Попереднє лікування	Тривалість терапії сіролімусом	Результат
1	Ч	2 роки	ЛМ грудної стінки, середостіння, верхньої кінцівки	Склерозування, хірургічне лікування	6 місяців	Припинення лімфореї, зменшення розмірів, купірування шкірних проявів
2	Ч	1 рік	ЛМ шиї, середостіння	Склерозування, хірургічне лікування	6 місяців	Зменшення розмірів, купірування респіраторних симптомів
3	Ж	8 років	ЛМ черевної порожнини, заочеревинного простору	Хірургічне лікування	10 місяців	Зменшення розмірів, відсутність больового синдрому
4	Ч	9 років	Хвороба Горам–Стаут	Не проводилось	10 місяців	Зупинка остеолізу, ліквідація хілотораксу
5	Ч	6 років	Капошиформний лімфангіоматоз, феномен Касабаха–Меріт	Пункція перикарда, кортикостероїди, октагам	24 місяці	Підвищення рівня тромбоцитів, зменшення респіраторних проявів
6	Ч	2 роки	Синдром Кліппеля–Треноне	Склерозування, емболізація маргінальної вени	6 місяців	Зменшення локальної кровотечі, лімфореї, зменшення лімфатичного набряку

респіраторних ускладнень при ураженні середостіння, зменшення шкірної інфільтрації та припинення лімфореї при дифузному ураженні м'яких тканин грудної стінки (рис. 1, 2).

У пацієнта з хворобою Горам–Стаут на фоні консервативного лікування зупинено ріст м'якотканинного компоненту, припинено процес остеолізу, ліквідовано хілоторакс (без застосування торакоцентезу), що дозволило команді ортопедів у період стабілізації процесу провести інструментацію хребта без ускладнень та відновити моторну функцію кінцівок.

У пацієнта з капошиформним лімфангіоматозом на фоні тривалої консервативної терапії зменшилась лімфатична інфільтрація тканин середостіння, купірувані респіраторні ускладнення, спричинені пластичним бронхітом, підвищилась кількість тромбоцитів у крові, однак припинення лікування супроводжується відновленням симптомів, тому виникла необхідність у найбільш тривалій терапії, яка продовжена у даного пацієнта до 24 місяців, що є найбільш тривалим застосуванням препарату у нашій групі пацієнтів (рис. 3).

У пацієнта із синдромом Кліппеля–Треноне на фоні терапії сіролімусом спостерігалось припинення лімфореї та локальної кровотечі в проекції персистуючої маргінальної вени, зменшення площі шкірних лімфо-венозних уражень та лімфатичних уражень черевної порожнини і заочеревинного простору.

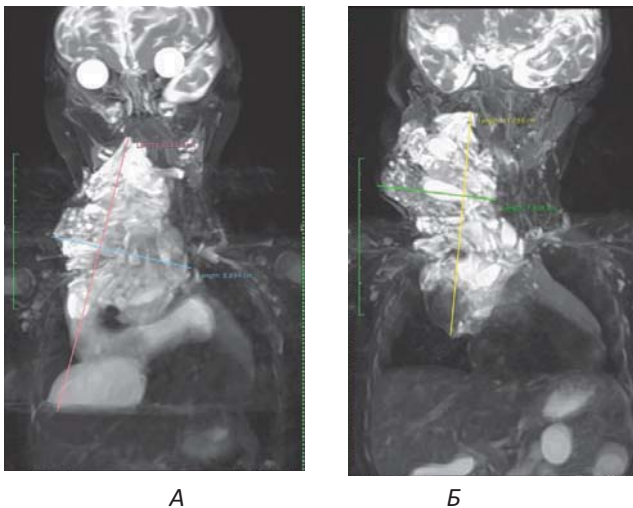
Результатом лікування сіролімусом є також нормалізація коагулопатії. Зокрема у пацієнта з капошиформним лімфангіоматозом відмічалось збільшення кількості тромбоцитів у крові, а у пацієнтів з обширними лімфатичними мальформаціями зменшилися прояви локального внутрішньосудинного згортання, що відображається як зниження рівня D-димерів та підвищення рівня фібриногену в периферичній крові.

Токсична дія сіролімуса – пригнічення росту кісткового мозку – виникла в одного пацієнта віком один рік. При виявленні лейкопенії лікування припинено, додаткове лікування не призначали. Після перерви у лікуванні протягом двох місяців лікування продовжено, побічна дія не спостерігалась.

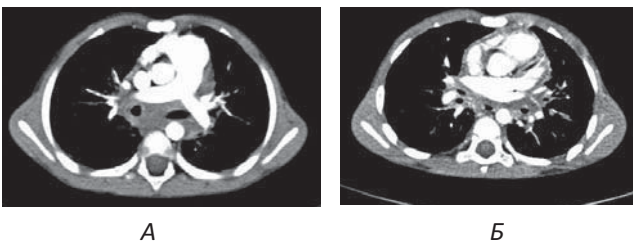
Порушення ліпідного обміну (підвищення рівня тригліцеридів) спостерігали у двох пацієнтів, на фоні корекції харчування ліпідний склад крові нормалізувався. Стomatит як ускладнення терапії інгібітором mTOR-рецепторів спостерігали у двох випадках, для лікування використано місцеві антисептики, через два тижні місцевої терапії симптомів ураження слизової оболонки порожнини рота не спостерігали, рецидиву не було.

### Обговорення

Враховуючи різноманітність фенотипу учасників дослідження, проведення об'єктивного статистичного аналізу має певні обмеження. Оскільки достовірних даних стосовно ефективності і без-



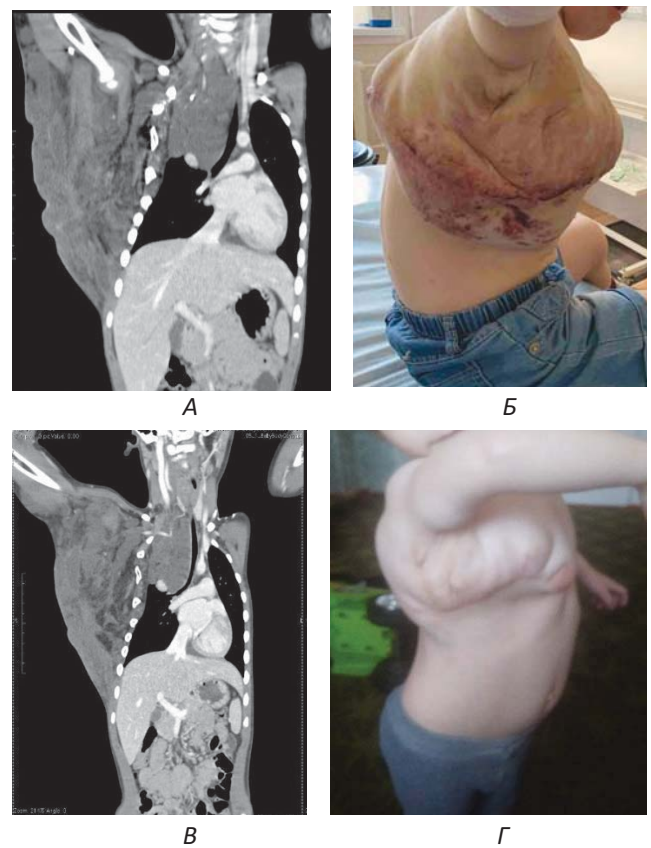
**Рис. 1.** Пацієнт Е. МРТ у режимі Т2: А – вихідні розміри мальформації, Б – через 6 місяців терапії



**Рис. 3.** Пацієнт М., КТ із в/в контрастуванням, інфільтрація середостіння до (А) та після (Б) терапії сіролімусом

пеки використання інгібіторів mTOR-рецепторів у дітей із судинними аномаліями немає, крім того, препарати використовуються off-label, у дослідження було включено лише пацієнтів зі складними мальформаціями, у яких традиційні методи лікування (хірургічне видалення, склерозування, ендovasкулярні втручання) виявилися неефективними. Через малу кількість учасників дослідження ми не можемо стверджувати про ефективність лікування кожної нозології, тому необхідні подальші наукові розробки з використанням адаптивного дизайну.

У дослідженнях останніх років встановлено роль ланцюга PI3K/AKT/mTOR у формуванні кровонесних судин та лімфатичних тканин, розробляються нові терапевтичні засоби, націлені на переривання цього ланцюга реакцій. Відомо, що інгібітор mTOR рецепторів сіролімус пригнічує лімфангіогенез, і вважається, що він діє на лімфатичні тканини в межах ураження, забезпечуючи регулювання вироблення та витоку лімфи за рахунок зниження активності клітин лімфатичного ендотелію [10,14]. В експериментальній моделі з використанням мишей з лімфатикоектазією P. Baluk та співавт. продемонстрували, що сіролімус пригнічує ріст аномальних



**Рис. 2.** Пацієнт Ж. КТ із в/в контрастуванням, зовнішній вигляд: розміри мальформації до (А, Б) та після (В, Г) терапії сіролімусом

лімфатичних судин, при цьому не впливаючи на нормальні лімфатичні структури [2].

Успішне використання сіролімусу описано у 2011 році для лікування пацієнтів з капошиформним лімфангіоматозом та тромбоцитопенією, які не відповідали на стандартний, прийнятий на той час, протокол [6]. Подальші дослідження підтверджують, що сіролімус є ефективним у лікуванні судинних мальформацій з повільним кровотоком, а також при лікуванні комбінованих судинних мальформацій [5], однак результатом лікування не є одужання пацієнтів, автори вказують такі терапевтичні ефекти, як зменшення розмірів мальформації, купірування больового синдрому, припинення лімфорей, покращення якості життя пацієнтів [9].

За результатами опублікованих експериментальних досліджень, інгібітори mTOR-рецепторів пригнічують лімфангіогенез шляхом трьох незалежних моделей, що включають загоєння рани, ембріогенез та формування пухлин. Вони сповільнюють лімфатичну неоваскуляризацію, зменшують кількість ендотеліальних рецепторів лімфатичних судин, пригнічують проліферацію лімфатичних ендотеліальних клітин шляхом зменшення активності судинного ендотеліального фактора росту [4,8]. Від-

## Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

повідно до отриманих експериментальних даних було встановлено, що основними показаннями до призначення сіролімусу при судинних аномаліях є ЛМ, комбіновані судинні мальформації, до складу яких входить лімфатичний компонент, а також судинні пухлини з лімфатичною складовою, зокрема капошиформний лімфангіоматоз та капошиформна гемангіоендотеліома [13].

Основним показанням до призначення сіролімусу у пацієнта з хворобою Горам–Стаут був тотальний остеолізис грудних та поперекових хребців, що ускладнився компресією спинного мозку та нижньою параплегією. Відомо, що цьому захворюванню притаманний прогресуючий перебіг та несприятливий прогноз. Обґрунтуванням використання інгібіторів mTOR-рецепторів у даному клінічному випадку ми вважаємо описаний механізм остеолізу у пацієнтів із хворобою Горам–Стаут, в основі якого лежить локальна проліферація лімфатичних судин [15]. У цих пацієнтів у кістковій тканині виявляють лімфатичні судини з аномальним розгалуженням, які у нормальній кістковій тканині не визначаються. Механізм і тригери вторгнення лімфатичних ендотеліальних клітин у кістку залишаються невідомими, тому лікування в даному випадку – це вплив на певну ланку лімфангіогенезу.

Серед відомих інгібіторів mTOR-рецепторів в абсолютній більшості досліджень використовується сіролімус [13], хоча він має меншу біодоступність, ніж аналоги, і більший ризик можливих взаємодій з лікарськими засобами, що пов'язано з його високим печінковим метаболізмом. Причина, ймовірно, в тому, що це – найстаріший препарат, що інгібує mTOR-рецептори, і тому його використання краще контролювати [7].

Стосовно дозування сіролімусу дані літератури дещо відрізняються, однак найчастіше препарат застосовують у добовій дозі 1,6 мг/м<sup>2</sup> площі тіла, розділений на два прийоми [1]. Такого ж дозування ми дотримувалися у своїй практиці. Слід зазначити, що у трансплантології початкова доза сіролімусу є вищою і становить 3 мг/м<sup>2</sup> площі тіла. Неоднозначно у публікаціях описано дані стосовно належної концентрації сіролімусу у плазмі крові, більшість авторів вказують цифри 5–15 нг/мл – за даними системного огляду літератури, ця терапевтична концентрація зустрічається у 19 з 25 публікацій, що становить 76% [13]. У нашому дослідженні ми дотримувалися таких самих середніх цифр концентрації препарату в крові, при зниженні концентрації нижче 5 нг/мл підвищували дозу на 10%, а також враховували, що концентрація в плазмі крові вище 20 нг/мл є токсичною [17].

Дані про токсичність використання інгібіторів mTOR-рецепторів у дітей обмежені, однак відомі найбільш поширені побічні дії. В експерименті доведено, що підвищення дози сіролімусу зменшує частоту лімфангіектазії, однак збільшує токсичність препарату [2]. Найчастіше необхідність у призначенні інгібіторів mTOR-рецепторів виникає у пацієнтів педіатричної групи, інформації щодо дозування та токсичності препарату на даний час недостатньо. Добре відомо, що елімінація фармакологічних препаратів у новонароджених та дітей раннього віку відрізняється, що пов'язано переважно з незрілістю певних органів і систем. Відповідно, зміни кліренсу сіролімусу, параметра, що відповідає здатності виведення ліків, слід враховувати для точності дозування у дітей раннього віку. Найбільш обґрунтовану інформацію щодо дозування препарату у дітей різного віку наводить фармакологічна група медичного центру дитячого госпіталю Цинциннаті [12]. Досягнення цільової концентрації сіролімусу в плазмі крові в межах 5–15 нг/мл відбувалося після 2–3 місяців терапії у 94% учасників дослідження, дітей віком від 3 місяців до 18 років. Середня доза сіролімусу для досягнення мети ~ 10 нг/мл для пацієнтів старше 2-х років становила 1,8 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу (діапазон 0,8–2,9), тоді як для немовлят віком від 3 тижнів до 2 років вона становила 0,7–1,6 мг/м<sup>2</sup> двічі на день.

Відповідно до результатів власного дослідження та аналізу літератури, можна стверджувати, що потенційна токсичність препарату є більш небезпечною для дітей раннього віку. Лейкопенія виникла у нашому дослідженні в одного пацієнта, у якого терапія розпочата у віці 12 місяців, ознак пригнічення ростка кісткового мозку в інших дітей не виявлено. У 2018 р. вперше задокументовано два летальні випадки, пов'язані з пневмоцистною пневмонією на тлі терапії сіролімусом та попереднім вживанням преднізолону у дітей з капошиформною гемангіоендотеліомою [17]. Обидва пацієнти були раннього віку, лікування розпочато у віці одного місяця та п'яти місяців, інфекційні ускладнення діагностували відповідно через два і один місяць. Оскільки імуносупресія на тлі призначення сіролімусу потенційно може спричинити виникнення пневмоцистної пневмонії [6], її профілактиці ми надаємо важливого значення, усі наші пацієнти отримували Sulfamethoxazole/trimethoprim у профілактичних дозах, також кожні три місяці проводилось КТ органів грудної клітки, що дає можливість виявлення ранніх симптомів захворювання та їх контролю. Інфекційних ускладнень у нашій групі пацієнтів не було. J.A. Czechowicz та співавт. [3] описують лікування сіролімусом шести новонародже-



них дітей, середній вік яких становив 14,8 дня, один випадок летальний. Враховуючи неоднозначні результати використання сіролімусу у новонароджених, цей метод лікування потребує подальшого дослідження у дітей раннього віку.

## Висновки

Показаннями до призначення сіролімусу були складні судинні аномалії, при яких традиційні методи лікування були неефективними або потенційно небезпечними.

Клінічним результатом лікування було усунення клінічних симптомів, зменшення площі ураження, покращення якості життя пацієнта, однак одужання на фоні терапії не спостерігали.

**Перспективи.** Через відсутність широкої доказової бази та чітких алгоритмів лікування дітей з ЛМ високого ризику перспективи застосування інгібіторів mTOR-рецепторів будуть відомі лише за наявності мультицентрових досліджень.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA et al. (2016). Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*.137(2): e20153257.
- Baluk P, Yao LC, Flores JC, Choi D et al. (2017). Rapamycin reversal of VEGF-C-driven lymphatic anomalies in the respiratory tract. *JCI Insight*. 2: e90103.
- Czechowicz JA, Long-Boyle JR, Rosbe KW, Mathes EF et al. (2018). Sirolimus for management of complex vascular anomalies – A proposed dosing regimen for very young infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.105: 48-51.
- Flores MV, Hall CJ, Crosier KE, Crosier PS. (2010). Visualization of embryonic lymphangiogenesis advances the use of the zebrafish model for research in cancer and lymphatic pathologies. *Dev Dyn*. 239: 2128-2135.
- Hammer J, Seront E, Duez S et al. (2018). Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis*. 29.13(1): 191.
- Hammill AM, Wentzel M, Gupta A et al. (2011). Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*.57(6): 1018-1024.
- Hartford CM, Ratain MJ. (2007). Rapamycin: something old, something new, sometimes borrowed and now renewed. *Clin Pharmacol Ther*. 82: 381-388.
- Kobayashi S, Kishimoto T, Kamata S, Otsuka M et al. (2007). Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Sci*. 98: 726-733.
- Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M et al. (2015). Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr*.174(12): 1579-84.
- Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP et al. (2015). Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 166(4): 1048-54. e1-5.
- Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A et al. (2019). Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr*.31(6): 747-753.
- Mizuno T, Emoto C, Fukuda T, Hammill AM et al. (2017). Model-based precision dosing of sirolimus in pediatric patients with vascular anomalies. *Eur J Pharm Sci*.(15).109S: S124-S131.
- Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, Jonville-Bera AP et al. (2016). Efficacy and Safety of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Vascular Anomalies: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*.96(4): 448-52.
- Osborn AJ, Dickie P, Neilson DE, Glaser K et al. (2015). Activating PIK3CA alleles and lymphangiogenic phenotype of lymphatic endothelial cells isolated from lymphatic malformations. *Hum Mol Genet*.24(4): 926-938.
- Ozeki M, Fukao T. (2019). Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease: Overview and Recent Insights. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 1;8(6): 230-245.
- Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. (2005). mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol*.16(4): 525-537.
- Ying H, Qiao C, Yang X, Lin X. (2018). A Case Report of 2 Sirolimus-Related Deaths Among Infants With Kaposiform Hemangioendotheliomas. *Pediatrics*.141(5): S425-S429.

## Відомості про авторів:

**Бензар Ірина Миколаївна** – д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-7637-7769>

**Жумік Дмитро Володимирович** – лікар-хірург дитячий НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-2652-8968>

Стаття надійшла до редакції 13.02.2020 р., прийнята до друку 10.06.2020 р.