



Обособленное структурное подразделение

Российская детская клиническая больница

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

# Использование ингибитора m-TOR в лечении детей с сосудистыми аномалиями

**Донюш Е.К., Кондрашова З.А.,  
Абузин М.Н., Тиганова О.А., Короткая Е.А.,  
Ильенко Л.И.**

Москва - 01.11.2018



# Сосудистые аномалии





# ISSVA классификация сосудистых аномалий 2018г.

ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed <http://www.issva.org/classification>

## А. Сосудистые опухоли

- Доброкачественные
- Пограничные
- Злокачественные

## Б. Сосудистые мальформации

- простые
  - капиллярные (CM)
  - венозные (VM)
  - лимфатические (LM)
  - артериовенозные мальформации (AVM)
  - артериовенозная фистула (AVF)
- комбинированные
  - CVM, CLM, LVM, CLVM, SAVM, CLAVM, CVAVM, CLVAVM
- аномалии крупных сосудов
- сосудистые аномалии, связанные с др. аномалиями (синдромы и др.)



# ISSVA классификация сосудистых аномалий 2018г.

ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "[issva.org/classification](http://www.issva.org/classification)" Accessed <http://www.issva.org/classification>

## Сосудистые аномалии, связанные с другими аномалиями

- **Klippel-Trenaunay syndrome:** \*CM + VM +/-LM + limb overgrowth **PIK3CA**
- **Parkes Weber syndrome:** CM + AVF + limb overgrowth **RASA1**
- **Servelle-Martorell syndrome:** limb VM + bone undergrowth
- **Sturge-Weber syndrome:** facial + leptomeningeal CM + eye anomalies
- +/-bone and/or soft tissue overgrowth **GNAQ**
- Limb CM + congenital non-progressive limb overgrowth **GNA11**
- **Maffucci syndrome:** VM +/-spindle-cell hemangioma + enchondroma **IDH1 / IDH2**
- **Macrocephaly -CM (M-CM / MСAP) \*** **PIK3CA**
- **Microcephaly -CM (MICCAP)** **STAMPB**
- **CLOVES syndrome:** \*LM + VM + CM +/-AVM+ lipomatous overgrowth **PICK3CA**
- **Proteus syndrome:** CM, VM and/or LM + asymmetrical somatic overgrowth **AKT1**
- **Bannayan-Riley-Ruvalcaba sd:** AVM + VM +macrocephaly, lipomatous overgrowth **PTEN**
- **CLAPO syndrome:** \*lower lip CM + face and neck LM + asymmetry and partial/generalized overgrowth **PIK3CA**



# Основные осложнения сосудистых аномалий

- вторичная коагулопатия потребления
- кровотечения и, как следствие, сидеропения
- лимфоррея и, как следствие, гипопротеинемия, диспротеинемия
- инфицирование
- нарушение функции органов
- хронические боли
- ограничение физической активности
- уродства
- нарушение качества жизни



# Проблемы терапии

- отсутствие единых протоколов и схем терапии
- невозможность хирургической коррекции
- частое рецидивирование заболевания после хирургической коррекции.

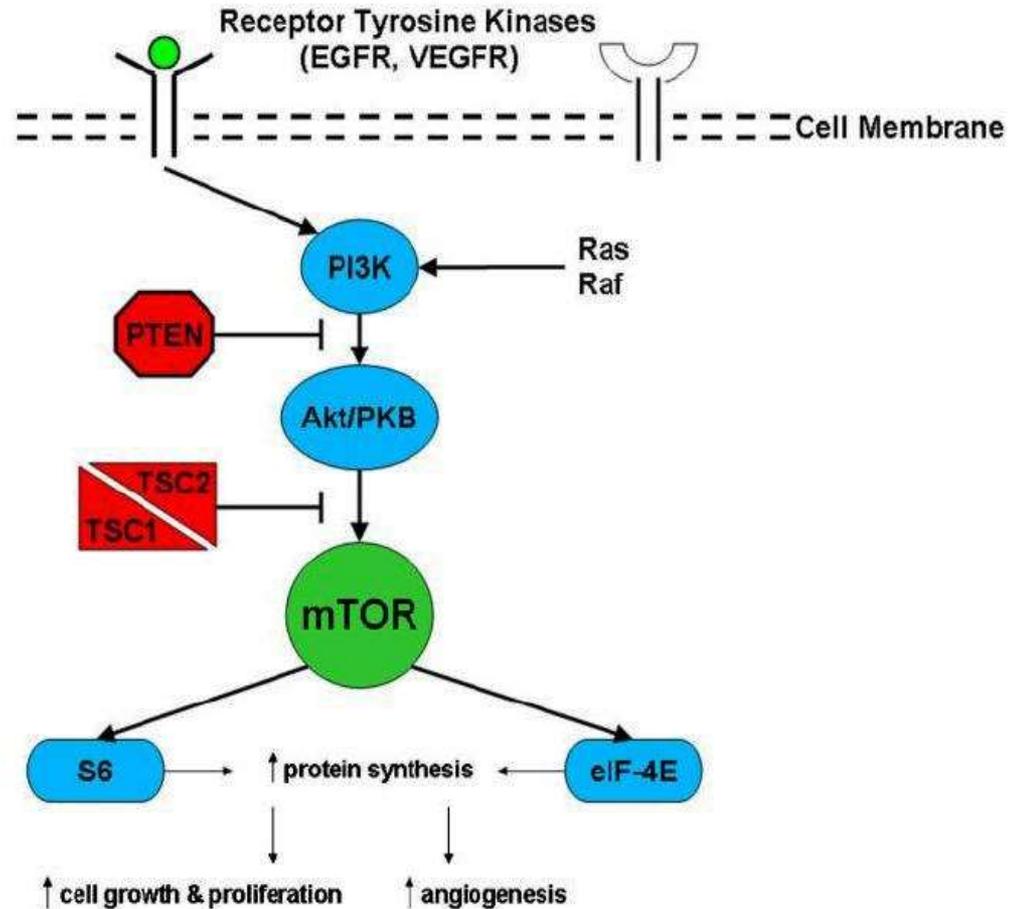
## **Назначение препаратов «офф-лейбл», 2007:**

- наличие у пациента тяжелого (угрожающего жизни или серьёзно на длительное время нарушающего качество жизни) заболевания
- отсутствие специфических средств лечения
- анализ научных данных дает основание предположить, что данным препаратом может быть достигнут эффект (куративный или паллиативный) у данного пациента



# Сиролимус

- Продукт метаболизма бактерии *Streptomyces hygroscopicus*, выделен из почвенного образца с острова Пасхи Rapa Nui (Vezina et al., 1975)
- Макроциклический лактон
- Иммуносупрессант
- Ингибитор mTOR (**m**ammalian **T**arget of **R**apamycin)





# Сиролимус

- Является субстратом для изофермента системы цитохрома P450 IIIA (CYP3A4) и P-гликопротеина
- Накапливается в форменных элементах крови (кровь/плазма=36/1),  $T_{1/2}=62\pm 16$  часов
- 91% выводится с калом, 2% - с мочой



# Опыт использования Сиролимуса с антипролиферативной целью

- **D. Marsh at al. Rapamycin treatment for child with germline PTEN mutation**

(Nature Clinical Practice Oncology, June 2008, Vol 5 No 6)

- **A. Hammill at al. Sirolimus for Treatment of Complicated Vascular Anomalies in Children**

(Pediatr Blood Cancer 2011;57:1018-1024)

- **ClinicalTrials.gov NCT00975819**

Исследование эффективности mTOR ингибиторов в лечении детей и молодых взрослых с комбинированными сосудистыми аномалиями 2009-2019 г.г.



# Собственные данные

- 78 пациентов: 33 мальчика и 45 девочек в возрасте от 5 месяцев до 17 лет
- 2 пациента с сосудистыми опухолями, 76 - с сосудистыми мальформациями
- доза сиролимуса 0,8 мг/м<sup>2</sup>/сут (0,25-4 мг/сут) перорально в 2 приема с интервалом 12 часов
- терапевтическая концентрация препарата в сыворотке 6-15 нг/мл
- длительность терапии 10 - 77 месяцев
- сопроводительная терапия ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии только для носителей трахеостомы



# Эффект терапии Сиролимусом

**Сокращение объема образования у 67,9%**

по данным УЗДГ/УЗИ/КТ/МРТ/объективного осмотра

**Купирование основных осложнений  
сосудистых аномалий, отсутствие  
прогрессии заболевания у 32,1%**

- кровотечений/лимфорреи,
- заживление трофических язв,
- нормализация/улучшение коагулограммы,
- купирование/уменьшение болевого синдрома,
- улучшение качества жизни



# Побочные эффекты терапии Сиролимусом

Не было зарегистрировано **ни одного тяжелого** (требующего отмены терапии) нежелательного явления

Побочные эффекты терапии:

- ▶ рецидивирующие стоматиты – 25,74%
- ▶ дислипидемия – 10,92%
- ▶ гипехолестеринемия – 6,24%



# Эффект терапии





# Эффект терапии



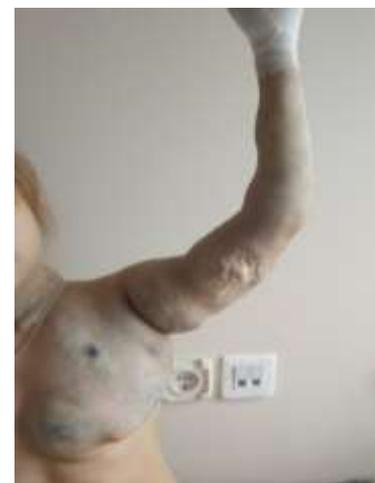
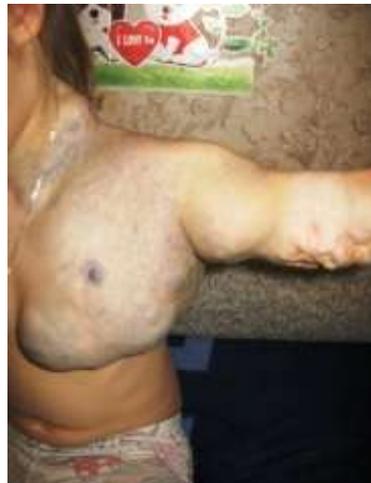


# Эффект терапии





# Эффект терапии





# Эффект терапии





# Эффект терапии





# Эффект терапии





# Эффект терапии





# Эффект терапии





# Эффект терапии





Благодарю за внимание!





# Благодарность

**Отделению рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и  
лечения (РЭДиЛ):**

проф. Поляеву Ю.А.,

Гарбузову Р.В., Мыльникову А.А., Голенищеву А.И.

**Отделению дневного стационара гематологического и  
онкологического профиля:**

Максимовой Н.А., Боярчук Н.Г., Малковой О.В.

**Сосудистым хирургам:**

Быстрову А.В., Макаровой О.В., Сухову М.Н., Нарбутову А.Г.,

Лывиной И.П., Кобяцкому А.В., Кузетченко И.Н., Бычковой О.С.

**Травматологам:**

Кузину А.С., Трубину И.В., Махрову Л.А.