



casuistica

Для библиографических ссылок

• Сагоян Г.Б., Рубанская М.В., Сулейманова А.М. и др. Синдром избыточного роста, связанный с мутацией PIK3CA: клинический случай. — Текст : электронный // StatusPraesens. Неонатология. — 2023. — №1 (95). С. 30–38 — URL: <https://praesens.ru/zhurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-neo/>.

StatusPraesens



когда больше — не лучше

Синдром избыточного роста, связанный с мутацией PIK3CA:
клинический случай

Авторы: Гарик Барисович Сагоян, научный сотрудник, детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, детский онколог НМИЦ здоровья детей; Марина Владимировна Рубанская, канд. мед. наук, зав. детским онкологическим отделением №1 НИИ детской онкологии и гематологии того же учреждения; Амина Магомедовна Сулейманова, научный сотрудник, детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; Селима Алхазуровна Сардалова, детский онколог того же НИИ; Вера Владимировна Семёнова, врач-генетик того же НИИ; Владимир Шамирович Ванесян, детский онколог того же НИИ; Елизавета Владимировна Тюрина, детский онколог того же НИИ; Александра Леонидовна Кашанина, врач-рентгенолог того же НИИ; Елена Владимировна Артамонова, докт. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отделением №1 того же НИИ; Светлана Рафаэлевна Варфоломеева, докт. мед. наук, проф., директор того же НИИ; Александра Сергеевна Гурская, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением новорождённых и детей грудного возраста НМИЦ здоровья детей; Динара Магаднова Ахмедова, неонатолог хирургического отделения новорождённых и детей грудного возраста того же НМИЦ; Анастасия Сергеевна Полякова, канд. мед. наук, зав. консультативным отделением КДЦ того же НМИЦ (Москва); Юлия Александровна Сагоян, врач-неонатолог отделения патологии новорождённых и недоношенных детей Видновского перинатального центра (Видное); Евгений Наумович Имянитов, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., руководитель научного отдела биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

Копирайтинг: Галина Яманова

Синдромы избыточного роста — большая гетерогенная группа заболеваний. При этом их проявления довольно вариабельны: одновременно могут быть вовлечены различные структуры организма. Вследствие генетических «поломок» процессы клеточной пролиферации нарушены — ткани одной или нескольких областей начинают стремительно увеличиваться в объёме, что доставляет выраженные страдания больным.

Одним из примеров таких состояний служит **спектр синдромов избыточного роста**, связанных с мутацией гена **PIK3CA** (**PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS**). До недавнего времени лечение этих пациентов было крайне ограниченным: **гипертрофированные участки** в основном **удаляли хирургически**, что носило по большей части лишь симптоматический и косметический характер. С появлением таргетных препаратов появился шанс на улучшение качества жизни **без многочисленных** тяжёлых операций. Представленный клинический случай — наглядное тому подтверждение.

PROS относят к редким заболеваниям. Однако достоверно судить об их истинной распространённости довольно трудно: до настоящего времени не опубликовано результатов крупных эпидемиологических исследований. Некоторые авторы предполагают, что в среднем частота составляет 1:22 313 живорождённым¹.

Как правило, случай PROS — единственный в семье. Мутации в гене *PIK3CA* не передаются по наследству, а возникают *de novo*, затрагивая соматические клетки на раннем этапе внутриутробного развития после формирования зиготы^{1,2}. При этом для PROS характерен мозаицизм — одновременное присутствие клеточных линий с мутантным вариантом *PIK3CA* и без такового³. Дальнейшая «судьба» таких изменённых клеток (тканевая специфичность) и их количественное представительство в организме влияют на разнообразие клинических проявлений — могут быть поражены головной мозг, конечности, кожа, мышцы, а также другие органы и ткани.

Многоликость проявлений

Центральное звено патогенеза PROS — нарушение каскада молекулярных реакций в сигнальных путях, модулирующих ключевые функции клеток. Один из основных регуляторных белков — Р1ЗК (англ. phosphatidylinositol-3-kinase, фосфатидилинозитол-3-киназа). Вследствие мутаций в гене *PIK3CA* каталитическая субъединица этого протеина становится излишне активной, что «подстёгивает» работу других белков-эффекторов — протеинкиназ mTOR и Akt. Все вместе они запускают механизмы практически бесконтрольной клеточной пролиферации, а результат такого деления — избыточный рост различных тканей^{4,5}.

Последствия мутаций *de novo* в гене *PIK3CA* чрезвычайно вариabельны: у некоторых пациентов отмечают тканевой рост, затрагивающий одну область, а другие страдают от вовлечения в патологический процесс сразу нескольких систем. В целом клинические проявления PROS подразделяют на три основные группы^{1,3,6,7}.

Систематизация синдромов и симптомов

Недавно зарубежные специалисты опубликовали большую обзорную статью (2021), где известные синдромы и проявления, ассоциированные с мутациями только в гене *PIK3CA*, разделили на несколько групп.

Группы состояний и синдромов, ассоциированных с мутациями в гене *PIK3CA**

1. Избыточный рост с и без сосудистых аномалий.

- **CLAPO**-синдром (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**-синдром (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Scoliosis/skeletal and spinal anomalies) — врождённое липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетные или спинальные аномалии.
- **DCMO** (Diffuse Capillary Malformation with Overgrowth) — диффузная капиллярная мальформация с разрастанием.
- **DMEG** (Dysplastic MEGalencephaly) — диспластическая мегалэнцефалия.
- **FAO/HNML** (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) — фиброзно-жировой или инфильтрирующий липоматоз лица.
- **HMEG** (hemimegalencephaly) — гемимегалэнцефалия.
- Синдром Клиппеля—Треноне.
- **LOP** (Lipomatosis Of Nerve) — липоматоз нерва.
- Макродактилия.
- **MCAP/M-CM** (Megalencephaly-CAPillary Malformation) — мегалэнцефалия и капиллярная мальформация.
- Мышечная гемигипертрофия.

2. Сосудистые мальформации.

- Простые сосудистые мальформации (лимфатические и венозные).
- Комбинированные сосудистые мальформации: капиллярно-лимфатико-венозная и лимфатико-венозная.
- Сложные лимфатические аномалии (генерализованная лимфатическая аномалия).

3. Неваскулярные образования.

- Доброкачественный лихеноидный кератоз.
- Эпидермальный невус.
- Очаговая кортикальная дисплазия.
- Себорейный кератоз.

* Адаптировано из: Canaud G., Hammill A.M., Adams D. et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations // Orphanet. J. Rare. Dis. 2021. Vol. 16. №1. P. 306. [PMID: 34238334]

[Мутации в гене *PIK3CA* «подстёгивают» работу белков-эффекторов — протеинкиназ mTOR и Akt, которые запускают механизмы практически бесконтрольной клеточной пролиферации.]

1. Чрезмерное разрастание тканей, которое выявляют в разные возрастные периоды. Так, изменения можно обнаружить во время **внутриутробного развития** при помощи УЗИ или после родов при осмотре, нередко их диагностируют в первые месяцы жизни. Увеличенный тканевой объём может быть в области лица, конечностей (включая пальцы рук и ног), в мышечных и других структурах брюшной полости и грудной клетки. Причём **очаговое разрастание**, затрагивающее одну или **несколько частей тела**⁸, отмечают чаще, чем генерализованное.

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

3. Кожные изменения — эпидермальные невусы, гиперпигментированные пятна.

К другим проявлениям относят единичные или множественные аномалии пальцев рук или ног (макродактилия, синдактилия, полидактилия, сандалевидная щель); пороки развития почек и костной системы (сколиоз, *spina bifida*, аномалии позвонков и грудной клетки); очаговое разрастание тканей головного мозга (с кортикальной дисплазией или без неё), включая гемимегалэнцефалию, очаговую кортикальную дисплазию, диспластическую мегалэнцефалию. У некоторых больных отмечают гипермобильность суставов, обусловленную дисплазией соединительной ткани (рис. 1)⁹.

Важно **вовремя диагностировать PROS** — назначенное лечение помогает предупредить осложнения^{1,4–6,10,11}. По мере отсрочки установления диа-

гноза их количество и **тяжесть нарастают**, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. Болевой синдром, нарушения свёртывания крови, инфекции, вентрикуломегалия или гидроцефалия, эктопия миндалин мозжечка, сдавление ствола мозга, судороги, задержка физического и психомоторного развития, нарушения обмена веществ, функций мочеполовой, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта — список потенциально инвалидизирующих состояний далеко не полон^{1,10,11}. У таких больных также повышен риск злокачественных новообразований (опухоль Вильмса, острый лейкоз, менигиома).

Справедливости ради следует отметить, что заподозрить и **распознать PROS** — целое искусство. Клинические



Рис. 1. Многообразие симптомов PROS. А — гигантизм нижней конечности, сандалевидная щель между пальцами ног; Б — синдактилия у ребёнка 3 лет с мегалэнцефалией и капиллярной мальформацией; В — капиллярная мальформация нижней губы, выявленная в первые сутки жизни у младенца с синдромом (LAPRO); Г — липома мягких тканей спины у ребёнка 3 мес с синдромом (LOVES). Фотографии из личного архива Г.Б. Сагояна, А.М. Сулеймановой.

Описание наиболее распространённых синдромов, связанных с избыточным тканевым ростом

Синдром	Гены	Выраженность симптомов		
		Чрезмерный тканевой рост	Макроцефалия	Когнитивные нарушения
Генерализованный избыточный рост				
Синдром Беквита—Видеманна	<i>IGF2 / CDKN1C</i>	+*	—	—**
Синдром Симпсона—Голаби-Бемель	<i>GPC3</i>	+	—/+	—/+
Синдром Сотоса	<i>NSD1</i>	++	++	+ / ++
Синдром Уивера	<i>EZH2 / EEP</i>	++	++	+ / ++
Синдром Малана	<i>NFIX</i>	++	++	+ / ++
Синдром Перлмана	<i>DIS3L2</i>	+	—/+	+ / ++
Сегментарный избыточный рост				
Синдром Беквита—Видеманна	<i>IGF2 / CDKN1C</i>	+	—	—**
Синдром PTEN-ассоциированной гамартомы	<i>PTEN</i>	+ / ++	++	+ / ++
PROS	<i>PIK3CA</i>	+ / ++	++	+ / ++
Синдром Протея	<i>AKT1 / PTEN</i>	+ / ++	—	—

* «—» — фенотипические проявления отсутствуют, «+» и «+++» обозначают их выраженность от умеренной до тяжёлой.

** Кроме пациентов с тяжёлыми неонатальными осложнениями (недоношенность или гипогликемия).

[Для верификации PROS рекомендуют опираться на диагностические критерии, предложенные на семинаре экспертов Национальных институтов здоровья (ША (National institutes of health, NIH). Разработанные ещё в 2013 году, они до настоящего момента не потеряли своей актуальности.]

проявления **довольно неспецифичны**, а поражения во многих случаях носят полисистемный характер. Для верификации PROS рекомендуют опираться на **диагностические критерии**, предложенные на семинаре экспертов Национальных институтов здоровья США (National institutes of health, NIH)¹. Разработанные ещё в 2013 году, они до настоящего момента не потеряли своей актуальности.

1. Наличие мутаций в гене *PIK3CA*.
2. Врождённый характер нарушений или их раннее проявление (в детском возрасте).
3. Спорадическое (мозаичное) разрастание тканей.
4. Наличие двух и более симптомов из категории А или хотя бы одного из В.

- Категория А:
 - разрастание жировой, мышечной, нервной или костной ткани;
 - сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, артериовенозные, лимфатические);
 - эпидермальный невус.

- Категория В: разрастание тканей конечностей, структур абдоминальной области, жировой ткани туловища, крупные сосудистые мальформации, гемимегалэнцефалия, диспластическая мегалэнцефалия или фокальная корти-

кальная дисплазия, эпидермальный невус, себорейный кератоз, доброкачественные лихеноидные кератозы.

Впрочем, отсутствие мутаций в гене *PIK3CA* по данным молекулярно-генетического тестирования **не исключает** диагноз PROS у пациентов с характерными фенотипическими проявлениями. **Ложноотрицательный** результат может быть обусловлен техническими ограничениями методов и их низкой специфичностью. В свою очередь **тканевой мозаицизм** также препятствует верификации генетических отклонений¹². Кроме того, мутации, ответственные за синдромы избыточного роста, не ограничены лишь изменениями в гене *PIK3CA*. Именно поэтому необходима **тщательная дифференциальная диагностика** с другими синдромами со схожими клиническими проявлениями (табл.)⁸.

Клинический случай

Ребёнок от женщины 36 лет. Из анамнеза известно, что беременность четвёртая: одни своевременные роды, две **замершие гестации в первом триместре** (генетическое исследование не выполняли). Настоящая беременность протекала на фоне лёгкой тошноты и рвоты на ранних сроках, острого

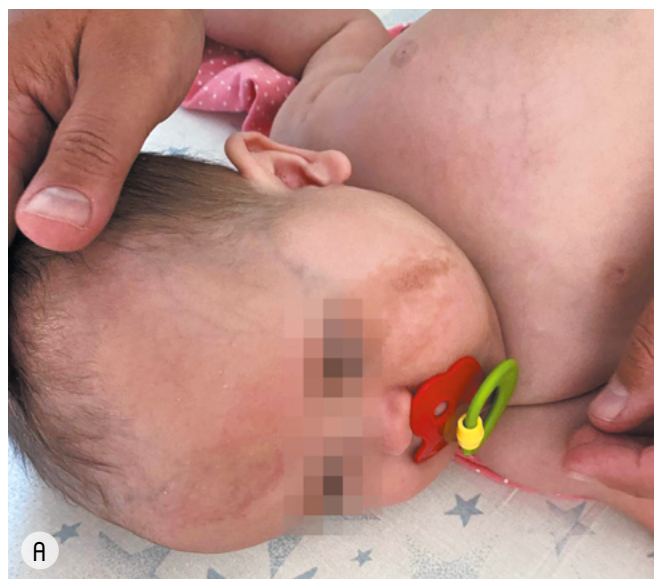


Рис. 2. Клинические проявления PROS у ребёнка в возрасте 5 мес. А — пигментное пятно по типу «кофе с молоком» на коже боковой поверхности щёк, подбородка, шеи; Б — морщинистая кожа подошвы и сандалевидная щель между первым и вторым пальцами стопы; В — асимметрия мягких тканей поясницы S<D. Фотографии из личного архива Г.Б. Сагояна, А.М. Сулеймановой.

тонзиллита. На 21-й неделе во время УЗ-скрининга выявили **объёмное новообразование брюшной полости** плода размерами 28×13×19 мм.

Роды срочные, самопроизвольные. Безводный промежуток — 6 ч, воды светлые. Живая девочка появилась на свет с массой тела 3255 г, длиной — 55 см, окружностью головы — 36 см, грудной клетки — 37 см. Оценка по шкале Апгар составила 9/10 баллов. При осмотре в родильном зале обращали на себя внимание **асимметрия головы**, сандалевидная щель между первым и вторым пальцами ног, исчерченность кожи на подошвах.

Состояние ребёнка в динамике было удовлетворительным. На 3-и сутки жизни выполнили УЗИ органов брюшной полости: подтвердили наличие объёмного новообразования, расположенного **внеоргано**. Предварительный диагноз — «лимфангиома». Из роддома девочка выписана на 5-е сутки. Заочно консультирована в НМИЦ здоровья детей: рекомендована плановая госпитализация для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

В НМИЦ здоровья детей ребёнок госпитализирован в возрасте 1,5 мес. В ходе компьютерной томографии визуализировали **объёмное новообразование** брюшной полости размерами 30×15×20 мм. Врачи приняли решение о хирургическом лечении: интраоперационно структура представляла собой **конгломерат** множественных крупных и мелких кист с прозрачным соломенно-жёлтым содержимым. При этом они **интимно прилегали** к нижнему полюсу левой почки, левому мочеточнику, левой маточной трубе, а также к поясничным и косым мышцам. По результатам **гистологического исследования** подозрения на лимфангиому подтвердились. После её удаления девочке назначили сиролimus в дозе 0,1 мг в сутки продолжительностью 1 мес для уменьшения риска лимфореи (off-label).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Однако на 10-е сутки после хирургического вмешательства у девочки внезапно возникли приступы **тонико-клонических судорог**. Выполнили МРТ головного мозга с контрастным усилением: **множественные аномалии** коры больших полушарий и мозжечка, вторичная деформация и асимметричное расширение боковых желудочков. При этом ликвородинамика не нарушена. Суммируя клинические проявления, результаты неврологического осмотра и МРТ, установили диагноз «эпилепсия неуточнённая». В тот же день назначили противосудорожную терапию и отменили сиролimus.

Во время госпитализации ребёнок заочно консультирован детским онкологом: на основании имеющихся аномалий развития, результатов МРТ, а также гистологического исследования специалист **заподозрил PROS**. Для подтверждения мутаций в гене **PIK3CA** парафиновый блок с операционным материалом направили в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. При этом на период лабораторного исследования 2-месячную девочку выписали под **динамическое наблюдение** невролога и педиатра по месту жительства.

В ходе **первичного** молекулярно-генетического исследования методом ПЦР мутаций в гене **PIK3CA** не выявили. Однако диагностический этап на этом не завершили — тестирование тех же биологических образцов **выполнили повторно** при помощи новейшего и **высокоточного способа** цифровой

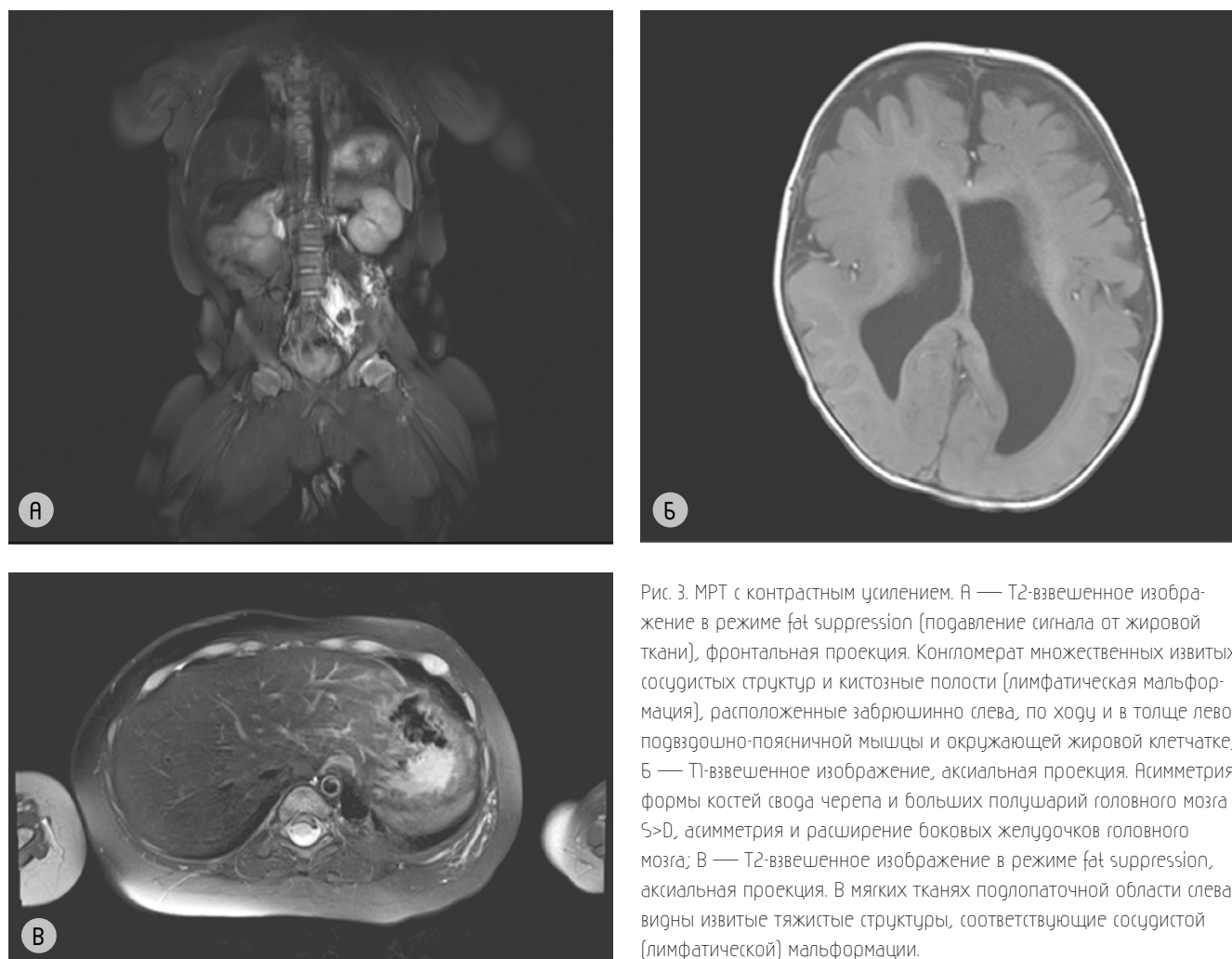


Рис. 3. МРТ с контрастным усилением. А — T2-взвешенное изображение в режиме fat suppression (подавление сигнала от жировой ткани), фронтальная проекция. Конгломерат множественных извитых сосудистых структур и кистозные полости (лимфатическая мальформация), расположенные забрюшинно слева, по ходу и в толще левой подвздошно-поясничной мышцы и окружающей жировой клетчатке; Б — T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция. Асимметрия формы костей свода черепа и больших полушарий головного мозга S>D, асимметрия и расширение боковых желудочков головного мозга; В — T2-взвешенное изображение в режиме fat suppression, аксиальная проекция. В мягких тканях подлопаточной области слева видны извитые тяжистые структуры, соответствующие сосудистой (лимфатической) мальформации.

капельной ПЦР (Droplet digital PCR). Благодаря такому подходу удалось верифицировать наличие активирующей мутации *E545K* в гене *PIK3CA*.

В возрасте 5 мес девочку госпитализировали в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При поступлении состояние средней степени тяжести. На коже лица пигментное пятно по типу «кофе с молоком», проходящее через лобную, глазничную и щёчную области от зоны роста волос до шеи (со слов матери, такая пигментация начала постепенно появляться в 4 мес). Кожа подошв морщинистая, сандалевидная щель обеих стоп, асимметрия мягких тканей поясницы S<D (рис. 2). Обращали на себя внимание мелкоразмашистый горизонтальный нистагм, асимметрия черепа D>S, общая мышечная гипотония. Голову ребёнок удерживал лишь короткое время, опора на ноги — сла-

бая, вальгусная установка стоп. Проявления тонико-клонических приступов у ребёнка родители наблюдали дома до 4–6 раз в месяц. При этом существенной положительной динамики после коррекции противосудорожной терапии не было.

Выполнили МРТ всего тела с внутривенным контрастным усилением: множественные извитые тяжистые структуры в мягких тканях заднебоковой части грудной стенки слева, сливающиеся между собой с формированием конгломерата размерами 45×16×70 мм (объём 26 см³) (рис. 3). Дополнительные ткани и кистозные полости обнаружены также в левом забрюшинном пространстве (предположительно сосудистая мальформация), по ходу и в толще левой подвздошно-поясничной мышцы, вдоль гребня левой подвздошной кости с инфильтрацией

квадратной мышцы поясницы, ягодичной мышцы. Кпереди образование достигало передней брюшной стенки, проникая в толщу косых мышц живота подвздошной области и в мягкие ткани паховой области слева.

В головном мозге обнаружены множественные врождённые пороки развития: плагиоцефалия, диспластическая мегалэнцефалия/гемимегалэнцефалия слева, участки кортикальной дисплазии правой лобной и левой теменной долей, деформация боковых желудочков, вентрикуломегалия и дислокация срединных структур головного мозга.

Ребёнок консультирован медицинским генетиком. С учётом фенотипических особенностей и наличия соматической мутации *PIK3CA* установлен диагноз — «синдром избыточного роста с мутацией *PIK3CA*, CLOVES-синдром».

[Долгое время пациентов с PROS лечили только хирургически. В настоящее время для этой цели появились препараты, регулирующие клеточный цикл.]



Рис. 4. Пациентка на фоне терапии. А — исчезновение гиперпигментации лица на 10-й неделе; Б — уменьшение асимметрии мягких тканей поясницы к 24-й неделе.

Учитывая наличие генетически подтверждённого диагноза PROS, неврологические проявления, **множественные разрастания** мягких тканей и **невозможность** радикальной хирургической операции, принято решение начать **таргетную терапию** ингибитором Р1ЗК (алпелисиб) в дозе 50 мг каждые 48 ч перорально (в рамках клинического исследования).

На фоне лечения ребёнок стал активнее, на 10-й неделе исчезла гиперпигментация лица, а к 24-й — уменьшилась асимметрия мягких тканей поясницы (рис. 4). Кратность тонико-клонических судорог в динамике составила 1–2 раза в месяц. При контрольном МРТ с контрастным усилением на

24-й неделе отмечено сокращение размеров **дополнительных тканей** и кистозных полостей в подвздошно-поясничной и паховой области (рис. 5); в мягких тканях заднебоковой части грудной стенки слева — без существенной динамики.

За время лечения отмечали нежелательные явления в виде диарейного синдрома и сыпи пятнисто-папулёзного характера I степени: учащение стула не более чем на четыре эпизода в день по сравнению с исходным и поражение кожи около 10% всей площади соответственно¹³. Первый удалось купировать приёмом лоперамида (после одобрения врачебной комиссии, поскольку препарат разрешён детям старше 6 лет¹⁴), а кожные проявления угасли после назначения блокаторов H1-гистаминовых рецепторов.

В настоящее время пациентка продолжает приём препарата в той же дозе и находится под динамическим наблюдением педиатра по месту жительства. Терапия будет продолжена до тех пор, пока не перестанет быть эффективной, или до развития непереносимой токсичности.

Фармакологический арсенал

Длительное время одним из основных способов лечения пациентов с PROS служил лишь хирургический подход: удаление опухоли, ампутации, а также комбинация этих методов с интервенционными (эмболизация сосудистой мальформации и проч.). В настоящее время стало возможным применение **медицинских препаратов**. Системные средства нацелены на **различные компоненты** сигнального пути, контролирующего клеточный цикл. К ним относят ингибиторы Р1ЗК, mTOR и Akt^{6,7,15–17}.

Использование **системной терапии** ингибитором mTOR (сиролимус) изучили в нескольких клинических исследованиях у лиц со сложными лимфатическими аномалиями, сосудистыми мальформациями и избыточным тканевым ростом. В частности, в научной работе Виктории Паркер (Victoria Parker) с соавт., в которой участвовали 39 пациентов от 3 до 48 лет (средний возраст 16,6 года) с PROS, установлено, что лечение сиролимусом оказывает наибольшее влияние на **активно растущую ткань** и в низких дозах не ингибирует нормальный клеточный рост.

Длительность дотации препарата составила 26 нед с целевой концентрацией в плазме крови 2–6 нг/мл⁶, а снижение объёма ткани — 7,2%. Во время лечения сиролимусом у 28 участников зафиксировали по крайней мере одно нежелательное явление, которое считали «вероятно» или «определённо связанным с сиролимусом». Чаще всего это были инфекционные осложнения (n=16, аппендицит, вирусный менингит, пневмония, воспалительное поражение кожи и подкожной клетчатки), анемия или нейтропения (n=8). При этом **клинически значимыми** считали нейтропению IV степени (количество клеток $0,02 \times 10^9 / \text{л}$), интерстициальный пневмонит и синдром гиперчувствительности к сиролимусу. Из-за развития **тяжёлых нежелательных явлений** в итоге семь пациентов прекратили приём препарата.

В 2018 году группа исследователей под руководством Киттери Вено (Quiterie Venot) проанализировала терапевтический потенциал ингибитора Р1ЗК алпелисиба при PROS. Первоначально в научную работу включили только

двух пациентов с синдромом CLOVES. Участники хорошо переносили терапию, и, что самое важное, она способствовала **значительному регрессу** гипертрофированных тканей и улучшению качества жизни.

В последующем в исследование включили уже 17 пациентов с PROS: доза препарата для детей составила 50 мг, а для взрослых — 250 мг в сутки. Положительные результаты получили у **всех участников** через 3 и 6 мес. Так, помимо уменьшения размеров гипертрофированной ткани на **12–16%** и сосудистых мальформаций, пациенты отметили снижение утомляемости.

При этом в динамике два участника смогли полностью отказаться от **приёма наркотических анальгетиков** и уже через 2 мес **самостоятельно** ходили, хотя до лечения были «прикованы» к постели. Побочные эффекты в виде дискретных язв (исходящих из подслизистого слоя) во рту и транзиторной гипергликемии регистрировали нечасто. Первые наблюдали у трёх пациентов (через неделю эти изменения исчезли), а нарушения углеводного обмена — у одного больного с ожирением¹⁸.

В 2021 году группа исследователей представила результаты **реальной клинической практики**, где 39 детей старше 2 лет и 18 взрослых получали ингибитор Р13К в дозе 50 и 250 мг в сутки соответственно. Начиная уже с 12-й недели пациенты отметили значимый регресс проявлений PROS и улучшение общего состояния: снижение слабости и **боли**, сосудистых мальформаций, асимметрии конечностей, а также кровоточивости и тромбозов. К 24-й неделе у 23 участников зарегистрировали суммарное **сокращение размера** гипертрофированных тканей в среднем на **13,7%**. Кроме того, за этот период ни одному из них не потребовались хирургические методы лечения PROS. В процессе терапии в списке нежелательных явлений фигурировали диарея, гипергликемия, афтозные язвы, целлюлит, но, несмотря на это, пациенты не прервали лечения. Стоит отметить, что частота неблагоприятных реакций у детей **была ниже**, чем у взрослых^{19,20}.



В случае с PROS врачам приходится зачастую преодолевать **значимые препятствия** на пути к установлению верного диагноза. Сложности начинаются ещё на этапе интерпретации клинических проявлений, а ложку дёгтя добавляют **несовершенства методов диагностики**. К сожалению, не все тесты в достаточной мере достоверны на современном этапе.

При этом максимально ранняя верификация PROS чрезвычайно важна: она даёт возможность переориентировать схему оказания медицинской помощи с симптоматической на таргетную. Назначение препаратов, точно ориентированных на патологический каскад молекулярных реакций, возможно **даже у самых маленьких пациентов** — представленный клинический случай наглядно демонстрирует **положительный опыт** применения ингибитора Р13К. Именно своевременно и правильно подобранное лечение способствует **улучшению прогноза** для больных PROS. **SP**

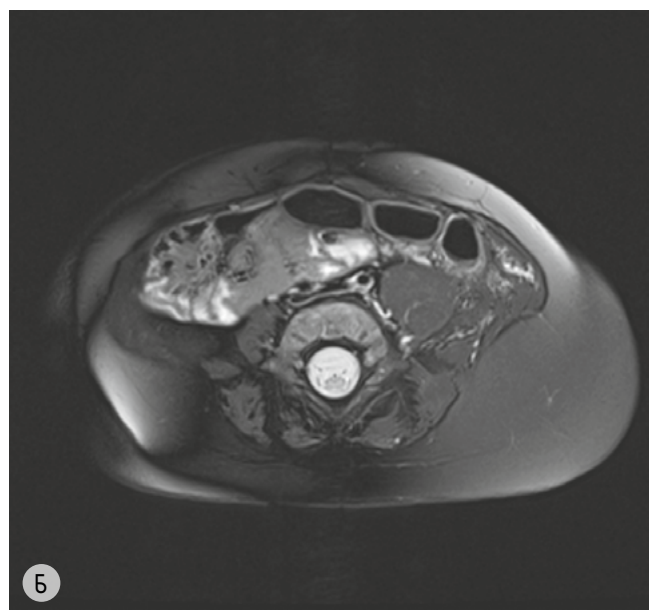
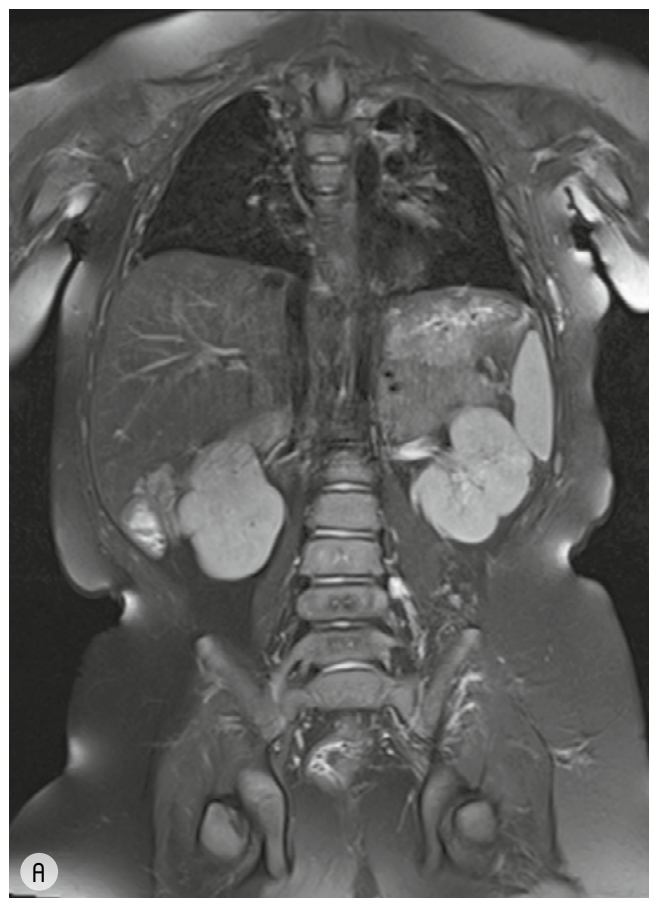


Рис. 5. МРТ всего тела с контрастным усилением на 24-й неделе терапии. А — T2-взвешенное изображение в режиме fat suppression, аксиальная проекция. Отсутствие существенной динамики по уменьшению образований в подлопаточной области слева; Б — T2-взвешенное изображение в режиме fat suppression, фронтальная проекция. В подвздошной и поясничной областях слева сокращение размеров дополнительных тканей.

Литература и источники

1. Reynolds, G., Cardaropoli, S., Carli, D. et al. (2023). Epidemiology of the disorders of the *Pik3ca*-related overgrowth spectrum (Pros). *European journal of human genetics: EJHG*, 10.1038/s41431-023-01414-9. Advance online publication. [PMID: 37365400].
2. Hillmann P., Fabbro D. PI3K/mTOR pathway inhibition: opportunities in oncology and rare genetic diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. №22. P. 5792. [PMID: 31752127]
3. Mirzaa G., Timms A.E., Conti V. et al. PIK3CA-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution // *JCI Insight*. 2016. Vol. 1. №9. P. e87623. [PMID: 27631024]
4. Keppler-Noreuil K.M., Parker V.E., Darling T.N., Martinez-Agosto J.A. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway and therapeutic strategies // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2016. Vol. 172. №4. P. 402–421. [PMID: 27860216]
5. Mills J.R., Moyer A.M., Kipp B.R. et al. Unilateral vestibular schwannoma and meningiomas in a patient with PIK3CA-related segmental overgrowth: Co-occurrence of mosaicism for 2 rare disorders // *Clin. Genet.* 2018. Vol. 93. P. 187–190. [PMID: 28737257]
6. Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L. et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum // *Genet. Med.* 2019. Vol. 21. №5. P. 1189–1198. [PMID: 30270358]
7. Mirzaa G., Graham Jr. J.M., Keppler-Noreuil K. et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum / *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, 2013. P. 1993–2022. [PMID: 23946963]
8. Brioude F., Toutain A., Giabiconi E. et al. Overgrowth syndromes — clinical and molecular aspects and tumour risk // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15. №5. P. 299–311. [PMID: 30842651]
9. Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н. и др. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA*. Обзор литературы // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. 2022. №9 (1). С. 29–44.
10. Mirzaa G.M., Conway R.L., Gripp K.W. et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAE) 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. Vol. 158A. №2. P. 269–291. [PMID: 22228622]
11. Piacitelli A.M., Jensen D.M., Brandling-Bennett H. et al. 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. Vol. 176. №11. P. 2301–2308. [PMID: 30063105]
12. Canaud G., Hammill A.M., Adams D. et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2021. Vol. 16. №1. P. 306. [PMID: 34238334]
13. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017. Version 5.0. — URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата «Лоперамид». ГРЛС, 2023. — URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d73c6d14-0dec-479b-86bf-6b494d7396e5.
15. Adams D.M., Trenor C.C. 3rd, Hammill A.M. et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies // *Pediatrics*. 2016. Vol. 137. P. e20153257. [PMID: 26783326]
16. Sandbank S., Molho-Pessach V., Farkas A. et al. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: A multicentre study and review // *Acta Derm. Venereol.* 2019. Vol. 99. P. 990–996. [PMID: 31304557]
17. Adams D.M., Ricci K.W. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2019. Vol. 33. №3. P. 455–470. [PMID: 31030813]
18. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H. et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome // *Nature*. 2018. Vol. 5. №58. P. 540–546. [PMID: 29899452]
19. Canaud G., López Gutiérrez J.C., Irvine A. et al. LBA23 EPIK-P1: Retrospective chart review study of patients (pts) with PIK3CA-related Overgrowth Spectrum (PROS) who have received alpelisib (ALP) as part of a compassionate use programme // *Ann. Oncol.* 2021. Vol. 32. №5. P. S1297.
20. Adams D., Irvine A.D., López Gutiérrez J.C. et al. Alpelisib (ALP), a breast cancer therapy, for PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): A real-world data approach to a rare disease indication // *J. Clin. Oncol.* 2022. Vol. 40. Suppl. 16. P. e18694.