

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 14.05.2019

Принята к печати 10.06.2019

Синдромальная венозная мальформация – диссеминированный венозный ангиоматоз Бина

Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая, Е.В. Орехова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна, канд. мед. наук, врач-гематолог, заведующая боксированным отделением гематологии/онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Lili.2510@yandex.ru

Синдром Бина – редко встречающийся диффузный кожно-слизистый ангиоматоз (множественные венозные мальформации кожи и внутренних органов). В основе патогенеза заболевания лежит соматическая мутация в гене *TEK*. Данная мутация вызывает лиганд-независимую активацию рецептора тиразинкиназы и PI3K/AKT-пути, вовлекая специфическим образом в патологический процесс mTOR. Универсально эффективных методов лечения системных форм сосудистых мальформаций нет, однако в последнее время многочисленные сообщения показывают преимущества рапамицина – ингибитора mTOR – в качестве хорошо переносимой и эффективной терапии у пациентов с сосудистыми аномалиями, в частности с диффузным ангиоматозом. В статье представлен клинический случай: пациентка, 5 лет, которая длительное время наблюдалась с диагнозом «железодефицитная анемия», получала терапию препаратами железа – без эффекта. Диагноз «синдром Бина» был установлен через 5 лет после появления первых клинических симптомов на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Выявлена природа железодефицитной анемии – хронические повторные кровотечения из множественных участков патологически сформированных сосудов слизистой желудочно-кишечного тракта. Терапия рапамицином, назначенная пациентке, позволила купировать желудочно-кишечные кровотечения, сократить размеры сосудистых образований и предотвратить формирование новых. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: синдром Бина, сосудистая мальформация, венозный ангиоматоз, рапамицин

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 78–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-78-87

© 2019 by NMRC PHOI

Received 14.05.2019

Accepted 10.06.2019

Syndrome associated with multiple venous malformations (Bean syndrome)

L.A. Hachatryan, I.S. Kletskaia, E.V. Orekhova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Lili A. Hachatryan, MD, hematologist,
Head of Box Department of Hematology/
Oncology Dmitriy Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: Lili.2510@yandex.ru

Blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) also called Bean's syndrome is a rare disorder characterized by mucocutaneous angiomatose multiple cutaneous venous malformations. Pathogenesis of the BRBNS is caused by the somatic mutations in angiopoietin receptor gene *TEK*. These mutations cause ligand-independent activation of the tyrosine kinase receptor and the PI3K / AKT pathway and involve the mTOR in the pathological process in a specific way. There are no universally effective methods for treating systemic forms of vascular malformations currently. However, recent numerous reports have shown the advantages of rapamycin, an mTOR inhibitor, as a well-tolerated and effective therapy in patients with vascular abnormalities, in particular with diffuse angiomatose. This article presents a clinical case of a 5-years old patient with a diagnosis of iron deficiency anemia, who has been treated for a long time and received iron supplements therapy without achieving any effect. The diagnosis of Bean's syndrome was established after 5 years from the first clinical manifestation and based on clinical, laboratory and instrumental methods. The cause of iron deficiency anemia was established. It was repeated chronic bleedings from multiple sites of the gastrointestinal mucosa vessels. Prescribed rapamycin therapy allowed to contain gastrointestinal bleeding, to reduce the size of vascular lesions and to prevent the formation of new ones. Parents gave their consent to use information about the child in the article.

Key words: Bean syndrome, vascular malformation, venous angiomatosis, rapamycin

Hachatryan L.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (3): 78–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-78-87

Термин «ангиома», или сосудистая аномалия (рисунки 1) [1], объединяет многие заболевания, имеющие разные клинику, патофизиологию, эволюцию и подходы к терапии. В настоящее время ISSVA (*International Society for the Study of*

Vascular Anomalies) выделяет две большие группы сосудистых аномалий – сосудистые опухоли и сосудистые мальформации. Сосудистые опухоли, их называют также гемангиомы, возникают обычно после рождения и с гистологической точки зрения

Рисунок 1

Схема-классификация сосудистых аномалий



Примечание: RICH – Rapidly Involutive Congenital Hemangioma (быстроинволютирующая); NICH – Non Involutive Congenital Hemangioma (неинволютирующая); PICH – Partly Involutive Congenital Hemangioma (частично инволютирующая); PHACES – Posterior fosse abnormalities/Hemangioma/Arteries anomalies/Coarctation aortic/Eyes troubles/Sternal malformations; PELVIS – Perineal angioma, External genital malformation, Lipomyelomeningocele, Vesicorenal abnormalities, Imperforate anus, Skin tag/SACRAL (Spinal dysraphism, Anogenital, Cutaneous, Renal and urologic malformation, Angioma Lombosacral).

характеризуются пролиферацией эндотелиальных клеток. По биологическому поведению сосудистые опухоли подразделяют на доброкачественные (гемангиомы), локально агрессивные/редко метастазирующие (гемангиоэндотелиомы, за исключением эпителиоидной) и злокачественные (эпителиоидная гемангиоэндотелиома и ангиосаркома). Опухоли, наиболее часто встречающиеся у детей, – гемангиомы, в большинстве случаев имеющие склонность к спонтанному регрессу.

Сосудистые мальформации имеются с рождения, хотя не всегда визуализируются клинически, и представляют собой морфогенетическую аномалию сосудистой сети без пролиферации эндотелиальных клеток, именно поэтому они никогда не регрессируют. Частота встречаемости составляет 1–1,5% в общей популяции, по данным молекулярно-генетической лаборатории клинического университета *Saint-Luc*. Ангиомы-мальформации в свою очередь разделены на две группы: мальформации с низким кровотоком (*slow-flow*) – капиллярные, венозные, лимфатические или комбинированные мальформации и мальформации с высоким кровотоком (*fast-flow*) – артериальные, артериовенозные, артериовенозные фистулы.

Венозные мальформации – сосудистые аномалии с низким кровотоком – представлены патологически сформированными венами с характерной особенностью – плохо развитым мышечным слоем (дефицит гладких мышечных клеток) [2]. Это самый часто встречающийся вариант сосудистой мальформации. Венозные мальформации имеют локализованный или диффузный характер, могут располагаться поверхностно или глубоко на любом участке тела, затрагивая любую ткань. Ангиомы-мальформации, как и ангиомы-опухоли, чаще всего поражают мягкие ткани (кожу, подкожную жировую клетчатку, мышцы). Но в патологический процесс могут быть вовлечены суставы, нервы, а также костная ткань. Венозные мальформации (один из вариантов которых описан в этой статье) характеризуются венозным застоем и развитием локальной внутрисосудистой коагулопатии [3]. Риск этого осложнения увеличивается при диффузных или мультифокальных поражениях с развитием значимой коагулопатии потребления. При хроническом

течении локальной внутрисосудистой коагулопатии развиваются флеболиты [4].

Чаще всего мальформации имеют изолированный характер, но могут быть интегрированы в более сложный синдром – спорадический или генетически детерминированный. В 1% случаев семейных форм венозных мальформаций (с вовлечением кожи и слизистых оболочек) выявлен аутосомно-доминантный тип наследования [5]. Приблизительно в половине случаев венозных мальформаций выявляется мутация в гене *TEK* (по данным молекулярно-генетической лаборатории клинического университета *Saint-Luc*).

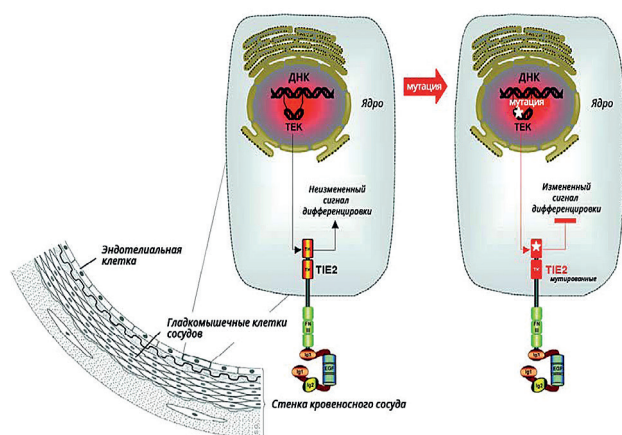
Синдром Бина – редкий синдром, представляющий собой диффузный кожно-слизистый ангиоматоз (множественные венозные мальформации кожи и внутренних органов), получил свое название – *Blue rubber bleb nevus syndrome* (BRBNS) – по характерным кожным проявлениям, которые впервые описал *William Bean* в 1958 году [6].

Эпидемиология. Достоверная эпидемиология BRBNS неизвестна, однако есть данные, что этот синдром выявляют с частотой 1 на 14 000 новорожденных [7]. В англоязычной литературе описано около 200 случаев данного заболевания. Тип наследования не установлен. Как правило, это спорадические случаи, хотя известны несколько семейных случаев с аутосомно-доминантным типом наследования [8].

Патогенез. Известно, что в основе патогенеза заболевания лежит соматическая мутация в гене *TEK* [9], локализованном на коротком плече 9 хромосомы (9p21) [5, 10]. В исследовании *J. Soblet и соавт.* (2017) у 15 из 17 пациентов

Рисунок 2

Схема патогенеза синдрома Бина: при спорадических формах венозных мальформаций происходит мутация в гене *TEK* в эндотелиальных клетках; эта мутация ДНК приводит к синтезу дефектного белка TIE2, который посылает измененные сигналы дифференцировки внутрь клетки, нарушая нормальное развитие вен; участки мальформации соответствуют только той области, где произошла мутация гена в эндотелиальных клетках



с синдромом Бина выявлены соматические мутации (точечные) в 17 и 23 экзонах гена *TEK* [11]. Ген *TEK* кодирует белок TIE2 – внутриклеточные домены рецептора тирозинкиназы в эндотелиальных клетках (рисунком 2) – рецептора для ангиопоэтина. Этот белок участвует в передаче сигнала дифференцировки извне внутрь клетки и играет ключевую роль в развитии, интеграции и стабильности сосудов. У пациентов с венозными мальформациями белок TIE2 находится в более активном состоянии, перманентно передавая сигнал дифференцировки внутрь клетки [12].

Данная мутация вызывает лиганд-независимую активацию рецептора тиразинкиназы и PI3K/AKT-пути, специфическим образом вовлекая в патологический процесс mTOR-белок и увеличивая колониобразование клеток, их миграцию, инвазию и выживаемость [11] (см. рисунок 13). Таким образом, все эндотелиальные клетки, несущие данную мутацию, теряют свою нормальную функцию, как результат происходит рост и пролиферация сосудов, которые принимают «причудливый» характер, формируя венозную мальформацию.

Клинические проявления. Как правило, выявляемые с рождения венозные мальформации носят мультифокальный характер и локализованы:

- на коже/под кожей (93%) – преимущественно на коже туловища и конечностей с типичным поражением подушечек пальцев рук и ног [13];
- в слизистой оболочке и подслизистом слое желудочно-кишечного тракта (76%) – в основном в процесс вовлечена тонкая кишка [4];
- гораздо реже венозные мальформации затрагивают другие органы: центральную нервную систему (13%) [14], глаза, почки, легкие, мочевой пузырь, мышцы, брюшину и плевру, а также кости [4].

В большинстве случаев эти образования выявляют уже при рождении/в младенчестве (30 и 9% случаев соответственно), но они могут появиться и гораздо позже (в 48% случаев) [14]; имеют голубой цвет, легко сжимаемы при пальпации. Размер этих голубых «каучуковых» образований варьирует от булавочной головки до нескольких сантиметров в диаметре. Имеется тенденция к росту и увеличению их количества, особенно в период пубертата [15]. Образования могут быть весьма болезненными [16]. Нет корреляции между количеством образований на коже и степенью поражения слизистой желудочно-кишечного тракта [4].

Пациенты с BRBNS, как и с другими венозными мальформациями, могут развивать коагулопатию потребления со снижением фибриногена и повышением уровня Д-димера [16, 17], но один из основных клинических симптомов этого заболевания – острые

или хронические кровотечения из множественных венозных мальформаций, локализованных в желудочно-кишечном тракте, которые неизбежно приводят к анемии. Острое кровотечение проявляется гематомезисом, меленой [18] или кровотечением из прямой кишки и служит основной причиной летального исхода [16]. Локализация венозных мальформаций в желудочно-кишечном тракте может привести к завороту кишок и развитию инфаркта [4].

Прогноз и лечение зависят от локализации образований, их количества и степени поражения внутренних органов [14].

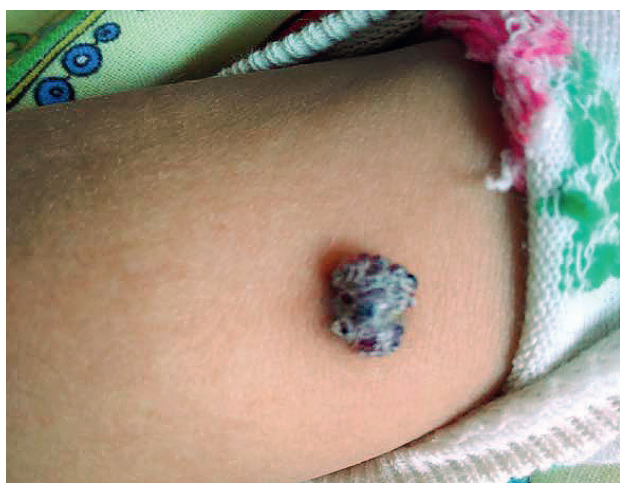
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование персональных данных в клинических исследованиях и публикациях. Пациентка Д., 5 лет, в 2016 году поступила в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) с жалобами на выраженную слабость, бледность. Из анамнеза известно, что в возрасте 2 мес. девочке удалили «кавернозную гемангиому» мягких тканей головы и левой ушной раковины. Впервые снижение гемоглобина было отмечено у ребенка в возрасте 2 лет – 74 г/л; (минимальное снижение – до 46 г/л). В период с 2012 по 2016 год ребенок наблюдался у гематолога с диагнозом «железодефицитная анемия» (сывороточное железо – 2,2 мкмоль/л; ферритин – 7 мкг/л); наследственная форма гемолитической анемии (мембранопатия?). Периодически получала препараты железа – с кратковременным эффектом.

Впервые обратились в поликлинику НМИЦ ДГОИ в феврале 2014 года (в возрасте 3 лет) в связи со снижением уровня гемоглобина на фоне приема препаратов железа. При первичном обследовании выявлена гипохромная регенераторная

Рисунок 3

Внешний вид образования: сосудистое, синюшного цвета, выступающее над поверхностью кожи в области левой голени (фотография ребенка предоставлена с согласия родителей)



железодефицитная анемия: эритроциты – $2,8 \times 10^{12}/л$ (норма $4,2-4,6 \times 10^{12}/л$); Hb – 60 г/л (115–138 г/л); HCT – 21,8% (31–40%); MCV – 76,5 фл (75–100 фл); MCH – 21,1 пг (25–33 пг); MCHC – 275 г/дл (322–329 г/дл); ретикулоциты – 32%; железо – 2,27 мкмоль/л. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: незначительное увеличение селезенки. Назначена терапия препаратами железа, которые ребенок получал нерегулярно.

В связи с сохраняющейся анемией в январе 2015 года пациентке (в возрасте 4 лет) проведено дополнительное обследование – пункция костного мозга со стандартным цитогенетическим исследованием: патологических изменений не выявлено.

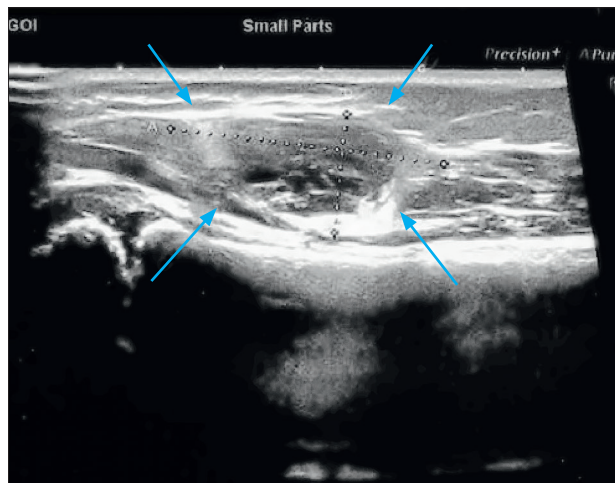
В январе 2016 года девочка (5 лет) повторно консультирована в поликлинике НМИЦ ДГОИ и госпитализирована в стационар в связи со снижением уровня гемоглобина до 63 г/л.

При госпитализации выявлены следующие изменения:

- анемический синдром (утомляемость, сниженный аппетит, бледность кожи, систолический шум над областью сердца);
- единичные сосудистые образования: на передней поверхности левой голени и стопы; на левой боковой поверхности языка визуализировались мягкие, темно-синего цвета «сосудистые образования» размером $0,8 \times 0,5$ см, легко сжимаемые (рисунок 3); в толще мягких тканей левого плеча пальпировалось плотное образование до 1 см в диаметре. На наружной поверхности левой ушной раковины, теменной области волосистой части головы – рубцы в местах иссечения «сосудистых образований»;
- увеличение размеров селезенки (+1,5–2 см из-под края реберной дуги).

Рисунок 4

Ультразвуковое исследование образования в толще дельтовидной мышцы левого плеча: овальное образование неоднородной структуры размером $39 \times 12 \times 18$ мм, с усиленным кровотоком



При обследовании выявлена железодефицитная анемия: Hb – 80 г/л (норма 115–138 г/л); RBC – $3,13 \times 10^{12}/л$ (норма $4,2\text{--}4,6 \times 10^{12}/л$); MCHC – 262 г/л (норма 322–368 г/л); ретикулоциты – 57‰; концентрация железа в сыворотке крови – 3,9 мкмоль/л (норма 9–21,5 мкмоль/л). Отмечено также снижение содержания сывороточного иммуноглобулина G – 3,53 г/л (норма 6,8–15,4 г/л). Анализ кала на скрытую кровь – положительный.

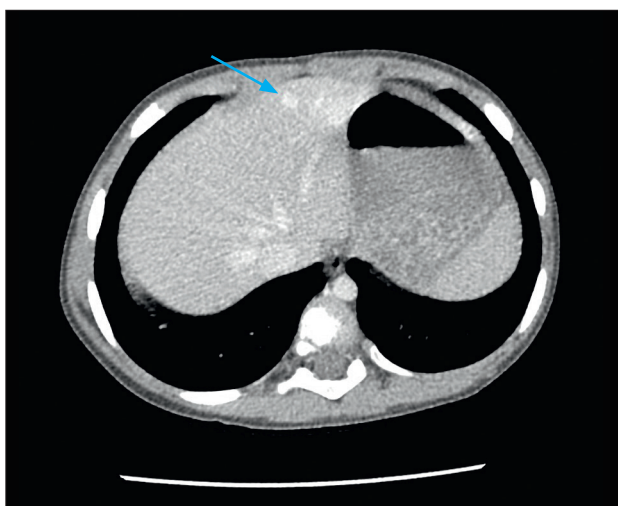
По данным ультразвукового исследования выявлены очаговые изменения в печени и толще дельтовидной мышцы левого плеча (образование овальной формы, неоднородной структуры, размером $39 \times 12 \times 18$ мм, с усиленным кровотоком) (рисунок 4); незначительная спленомегалия. Компьютерная томография с контрастным усилением органов брюшной полости подтвердила наличие гиперваскулярного образования в S3 левой доли печени размером до 8 мм (рисунок 5).

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением: в области спинки языка справа прослеживается объемное образование с четкими ровными контурами, высоким сигналом на STIR и T2 В1, низким – на T1, с интенсивным накоплением контрастного препарата. Размер образования – $1,9 \times 1,3 \times 0,8$ см. Подобное образование определяется в мягких тканях черепа в лобно-затылочной области, размер – $1,7 \times 0,6 \times 1,4$ см.

Для подтверждения диагноза ребенку выполнена видеокapsульная эндоскопия (НЦЗД РАМН): выявлены венозные мальформации слизистой оболочки подвздошной кишки с кровоизлияниями на поверхности (рисунок 6); активное тонкокишечное кровотечение.

Рисунок 5

Компьютерная томография печени: гиперваскулярное образование размером 8 мм в третьем сегменте левой доли печени



Проведена диагностическая ангиография, по результатам которой в паренхиме печени выявлены четыре гиперваскулярные образования (три – в правой доле, одно – в левой) с задержкой выведения рентгеноконтрастного вещества из образований в правой доле печени в венозной фазе. В тонкой кишке в конце капиллярной и венозной фаз определялись единичные участки накопления рентгеноконтрастного средства (РКС) небольших размеров.

По данным пересмотра гистологических препаратов, выполненных по месту жительства, подтвержден диагноз «венозная мальформация кожи» (рисунки 7–9). Иммуногистохимическое исследование не является необходимым для постановки данного диагноза.

Таким образом, по результатам проведенного обследования ребенку был поставлен диагноз «венозная мальформация, синдром Бина». Специфическая терапия препаратом сиролimus (рапамицин) в дозе 0,1 мг/кг/сут под контролем концентрации препарата в крови (целевая концентрация препарата – 5–15 нг/мл) начата 13.05.2016.

На фоне комбинированной, специфической (рапамицин) и сопроводительной терапии (препараты железа в дозе 5 мг/кг/сут через 1 мес. от начала терапии рапамицином) Hb повысился до 139 г/л. Исчезла потребность в заместительных трансфузиях эритроцитной взвеси (за весь период наблюдения проведено 7 трансфузий, последняя – 12.05.2016) (рисунок 10). У ребенка улучшилось самочувствие, повысились аппетит и активность, отмечена прибавка в массе тела.

Через 7 мес. от начала терапии рапамицином (03.11.2016) и через 2 года от начала терапии (02.08.2018) выполнена контрольная видеокapsульная эндоскопия: отмечена положительная

Рисунок 6

Слизистая кишечника: венозная мальформация с активным поверхностным кровотечением



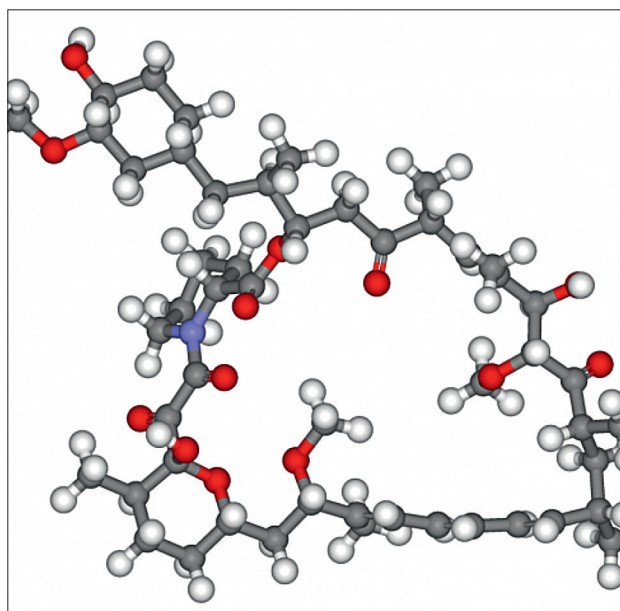
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты с синдромом Бина – это достаточно гетерогенная группа (по степени вовлечения висцеральных органов), требующая мультидисциплинарного подхода с участием педиатров, гастроэнтерологов и хирургов. На сегодняшний день нет четких рекомендаций по ведению пациентов с синдромом Бина, нет куративного метода лечения. Ангиомы очень сложно лечить. Применяют различные методы лечения и подходы. В качестве терапевтической опции используют так называемые антиангиогенные препараты – альфа-интерферон, кортикостероиды, пропранолол, октреопид [14, 17, 19–22]. Сосудистые мальформации, такие как синдром Бина, рассматривают как непролиферативные состояния, которые не должны отвечать на лекарственные препараты, а значит, должны быть удалены хирургическими методами, например, резекцией пораженного отдела кишки [23] или при помощи лазера/фотокоагуляции пораженных участков кожи. Очевидно, что все вышеперечисленные методы лечения носят симптоматический характер и не предотвращают развитие рецидивирующих кровотечений из других, вновь образованных участков сосудистой мальформации [19, 24, 25], либо, как в случае терапии преднизолоном, альфа-интерфероном, пропранололом, приводят лишь к временному успеху – при их отмене вновь возобновляются кровотечения [19, 20].

Более 20 лет L.M. Voon и M. Vikkula изучают сосудистые мальформации, пытаясь выяснить генетические механизмы, лежащие в основе патологического формирования сосудов. Изучение патогенеза данного заболевания позволило расширить

Рисунок 12

Молекула сиролимуса (рапамицина)



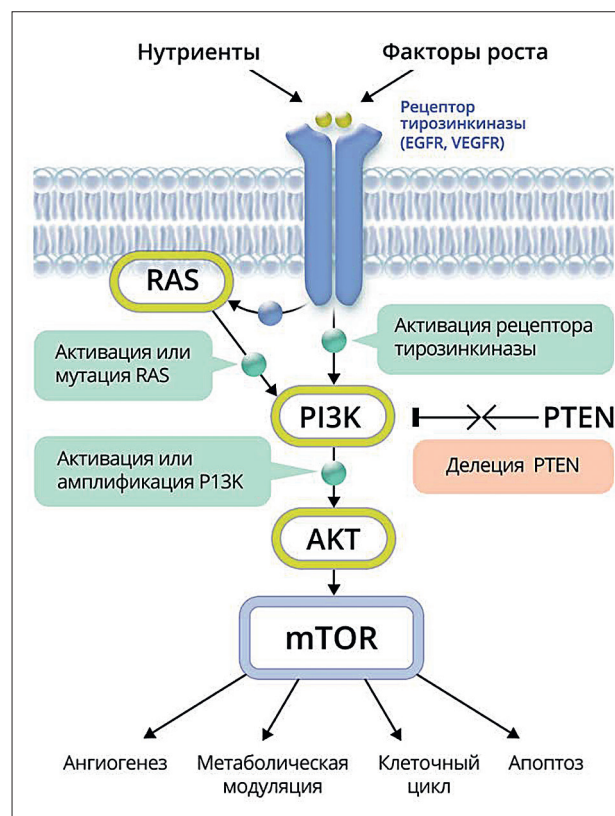
понимание сути заболевания. Было показано, что у пациентов с синдромом Бина эндотелиальные клетки в мелких венозных сосудах экспрессируют рецептор к фактору роста стволовых клеток c-kit, тирозинкиназу, активизирующую mTOR-путь. Это может объяснять ответ, наблюдаемый при использовании блокатора серин/треонин внутриклеточной киназы – рапамицина. В последнее время этот препарат все чаще используют не только при различных опухолях, но и при сосудистых мальформациях [26]. Известно, что пациенты, которые не ответили на многочисленные терапевтические опции и хирургические вмешательства, успешно отвечают на терапию рапамицином [19, 20, 24, 25, 27].

Рапамицин – природный антибиотик из семейства макролидов (рисунок 12), продуцируемый *S. hygroscopicus*. Более 30 лет назад это соединение было открыто на острове *Rapa Nui* (Чили). Первоначально его рассматривали как препарат с противогрибковой активностью, а в дальнейшем начали применять в качестве иммуносупрессивного средства у пациентов в посттрансплантационном периоде. Более поздние исследования показали, что данное соединение обладает еще и цитостатическим действием.

Сиролимус (рапамицин) действует на mTOR-фермент (*mammalian target of rapamycin*) – серин/треонин внутриклеточную киназу, которая относится к семейству PI3Ks (PI3K-киназа); mTOR

Рисунок 13

Схема PI3K/Akt/mTOR-пути [29]



участвует в регуляции многих процессов – в управлении «нутритивным снабжением» клетки (стимулирует рост клетки, активирует синтез белка, подавляет его деградацию), апоптозе, а также регуляции механизмов ангиогенеза, включающего в себя путь VHL/HIF [28]. Этот фермент играет ключевую роль в координации «нутритивных и ростовых» сигналов, поступающих в клетку извне. Его активность связана с сигнальным путем PI3K/AKT, который включается при передаче сигнала от мембранного рецептора, активирующего тирозинкиназу (рисунки 13). Повреждения сигнального пути PI3K/AKT/mTOR были описаны при многих опухолях. Изучение онкогенеза позволило понять, что это ключевой белок, который участвует в развитии опухоли, когда сигнальный путь PI3K/AKT амплифицирован:

- при активации мембранного рецептора тирозинкиназы (в частности, EGFR);
- при мутации RAS;
- при потере PTEN-негативной регуляции PI3K/AKT.

Сиролимус инактивирует mTOR, преодолевая влияние PI-3-Akt-сигнального пути на рост и выживание клетки. Многочисленные международные сообщения показали преимущества сиролимуса в качестве хорошо переносимой терапии у пациентов с сосудистыми аномалиями. Akt стимулирует увеличение размеров клеток с участием TOR. Связывание фактора роста с RTK активирует сигнальный путь с участием PI-3-киназы-Akt. Затем Akt непрямым способом активирует TOR (фосфорилируя и ингибируя белок, помогающий держать TOR выключенным). TOR, будучи серин/треонинкиназой, стимулирует синтез белков и подавляет их деградацию (фосфорилируя ключевые белки, участвующие в этих процессах). Рапамицин замедляет рост и размножение клеток, ингибируя TOR (свое название белок TOR получил благодаря тому, что служит мишенью для рапамицина).

В 2011 году *M. Adams* и соавт. опубликовали результаты терапии 6 пациентов с сосудистыми аномалиями (1 пациент – с синдромом Казабаха-Мерритт; 4 – с лимфатической мальформацией и 1 пациент – с капиллярной лимфатико-венозной мальформацией). Все пациенты получали терапию препаратом рапамицин в период с 2007 по 2010 год в дозе 1,6 мг/м²/сут с концентрацией препарата в крови 10–15 нг/мл. У всех пациентов был достигнут ответ на терапию, который характеризовался улучшением клинического статуса – купированием осложнений (выпотные плевриты, болевой синдром, двигательные расстройства), стабилизацией болезни (в частности, литических очагов), нормализацией

показателей гемограммы и коагулограммы. Ответ был достигнут в среднем через 2–3 недели [1].

В 2012 году *H. Yuksekkaya* и соавт. впервые опубликовали сообщение об успешном случае применения рапамицина у пациента с синдромом Бина [19]. В 2016 году *R. Salloum* и соавт. [16] опубликовали результаты терапии препаратом рапамицин у 4 пациентов с синдромом Бина. У всех пациентов были отмечены множественные венозные мальформации кожи и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые сопровождалась развитием хронической анемии, а у 3 пациентов еще и болевым синдромом; у одного пациента отметили коагулопатию с пограничной тромбоцитопенией. Ранее проводимое лечение хирургическими методами было неэффективно. После назначения рапамицина в дозе 1,6 мг/м²/сут (целевая концентрация – 10–13 нг/мл) в среднем через 6 недель достигался ответ на терапию в виде уменьшения размера образований, купирования болевого синдрома и достижения независимости от трансфузионной терапии, нормализации количества фибриногена. Длительность терапии у 3 пациентов составила 4 года.

H. Yuksekkaya (2012) [19], *B. Warner* (2015) [24], *L. Ferrés-Ramis* (2015) [25], *H. Cardoso* (2016) [27], *B. Özgönel* (2015) [30], *A. Ünlüsoy* (2017) [20] сообщили об успешном опыте применения рапамицина у пациентов с синдромом Бина. В каждой статье описан опыт применения препарата у одного пациента. Средний возраст пациентов составил 13,5 года (от 8 лет до 19 лет). Всем пациентам было проведено лечение, предшествующее рапамицину: хирургическое удаление (в том числе резекция пораженного участка кишки), склеротерапия, лазерная абляция, а также терапия преднизолоном, пропранололом, талидомидом, препаратами железа, заместительная терапия препаратами крови. Лечение этими методами было неэффективным или имело лишь временный эффект. После назначения терапии рапамицином (доза – 1,6 мг/м² или 0,1 мг/кг/сут) с достижением концентрации в крови в диапазоне 6–13 нг/мл в среднем через 3 мес. отмечали нормализацию Hb, уменьшение размера и количества сосудистых элементов на коже, в мягких тканях. Максимальный период наблюдения составил 23 мес.

После многочисленных клинических исследований было показано, что рапамицин позволяет (*M. Vikkula* и соавт.):

- сократить размеры образований более чем на 15%;
- значительно уменьшить болевой синдром;
- купировать кровотечения, которые происходят при некоторых формах венозных мальформаций, затрагивающих слизистые полых органов.

Благодаря длительному применению рапамицина в качестве иммуносупрессивной терапии у пост-трансплантационных пациентов хорошо известен спектр побочных эффектов, которые носят дозозависимый характер [26]; наиболее частые среди них – диарея, мукозит, тромбоцитопения, нейтропения, гиперлипидемия, гипергликемия; реже встречаются интерстициальная пневмония, периферические отеки. В ранее цитируемых статьях [16, 19, 20, 24, 25, 27, 30] отмечены такие побочные эффекты, как нейтропения, тромбоцитопения, незначительно выраженные (1–2-я степень) мукозиты, у одного пациента – повышение уровня холестерина в крови. Временная отмена препарата или снижение дозы позволяют купировать побочные эффекты, а в дальнейшем избегать их при назначении более низких доз. Опубликованы работы, в которых показано, что назначение рапамицина в субтерапевтических дозах с концентрацией препарата в крови 1–5 нг/мл, позволяет контролировать болезнь [30]. Использование минимально эффективной дозы может минимизировать побочные эффекты. Дозы рапамицина также должны быть сокращены при поражении почек, развитии инфекционного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай показывает длинный, сложный путь постановки диагноза. Тщательный сбор анамнеза и внимательный клинический осмотр в большинстве случаев позволяют расставить приоритеты при выборе дополнительных исследований, которые помогут верифицировать диагноз. При наличии железодефицитной анемии у пациентов любого возраста необходимо прежде всего помнить о самой частой ее причине – хронических повторных кровопотерях, наиболее частый источник которых – желудочно-кишечный и мочеполовой тракты. Даже скрытые (окультированные) кровотечения на протяжении длительного времени могут привести к тяжелому дефициту железа. Ретикулоцитоз, который был выявлен у нашей пациентки при обследовании, не противоречит диагнозу «железодефицитная анемия» и является лишь отражением продолжающегося кровотечения.

Ситуация, при которой у ребенка выявляли множественные венозные мальформации кожи, мягких тканей и слизистой оболочки ротовой полости, длительный анамнез железодефицитной анемии, требующей заместительной трансфузионной терапии, позволили предположить, что у ребенка имеет место мультифокальная венозная мальформация с поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, характерная для синдрома Бина. Оптимальным методом исследования было проведение видео-

капсульной эндоскопии, которая в совокупности с данными гистологического исследования подтвердила данный диагноз.

Терапия рапамицином позволила приостановить патологический процесс ангиогенеза и даже уменьшить проявления ранее выявляемых образований. Кроме того, хорошая переносимость этого препарата позволяет контролировать основные проявления заболевания и значительно улучшать качество жизни.

Несмотря на достаточно большой опыт применения рапамицина, приобретенный за последние 5–8 лет, остается очень много вопросов. Эффективен ли рапамицин при других формах сосудистых аномалий? Может ли он предотвратить развитие новых сосудистых образований? Какова оптимальная продолжительность терапии? Какова динамика заболевания после прекращения приема препарата? К сожалению, на сегодняшний день нет четких рекомендаций по длительности терапии рапамицином. Возможно, период терапии может быть ограничен пубертатом, после становления которого отмечено более «спокойное» течение заболевания с минимальным появлением новых сосудистых образований. Необходимы перспективные исследования для оценки долгосрочных эффектов данного препарата у этой категории пациентов. Более глубокий анализ этого синдрома на геномном уровне, несомненно, поможет идентифицировать дополнительные таргетные подходы. А пока можно точно утверждать, что терапия рапамицином значительно улучшает качество жизни пациентов – как детей, так и взрослых, страдающих венозными мальформациями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Hachatryan L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

Kletskaya I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Литература

- Hammill A.M., Wentzel M., Gupta A., Nelson S., Lucky A., Dasgupta R., et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1018–24.
- Wassef M., Enjolras O. Superficial vascular malformations: classification and histopathology. *Ann Pathol* 1999; 19: 253–64.
- Domp Martin A., Acher A., Thibon P., Tourbach S., Hermans C., Deneys V., et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformation. *Arch Dermatol* 2008; 144: 873–7.
- Casanova D., Boon L.M., Vikkula M. Les malformation veineuses: aspects cliniques et diagnostic différentiel. *Annales de chirurgie et plastique esthétique* 2006; 51: 373–87.
- Vikkula M., Boon L.M., Carraway K.L., Calvert J.T., Diamonti A.J., Goumnerov B., et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 1996; 87: 1181–90.
- Bean W.B. Blue rubber-bleb nevi of the skin and gastrointestinal tract. In: Bean WB. *Vascular Spiders and Related Lesions of the Skin*. Springfield, IL: Charles C Thomas 1958: 17–185.
- Martinez C.A., Rodrigues M.R., Sato D.T., Junior P.P., Gama R.F., Mattavelli C.B., et al. Blue rubber bleb nevus syndrome as a cause of lower digestive bleeding. *Case Rep Surg* 2014; 683684: 1–4.
- Deshpande G.A., Samarasam I., George S.V., Chandran S. Blue rubber bleb nevus syndrome: a rare cause of chronic gastrointestinal bleed in adults. *Singapore Med J* 2014; 55: e1175–e1176.
- Brahmi N., Aribi M., Sari B.-E., Van Kien P.K., Touitou I., Lefranc G., Barathouari M. Lack of TEK Gene Mutation in Patients with Cutaneomucosal Venous Malformations from the North-Western Region of Algeria. *Genet Res Int* 2013; 2013: 784–9.
- Boon L.M., Mulliken J.B., Vikkula M., Watkins H., Seidman J., Olsen B.R., Warman M.L. Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 1994; 3 (9): 1583–7.
- Soblet J., Kangas J., Natynki M., Mendoza A., Helaers R., Uebelhoer M., et al. Boon and Miikka Vikkula (2017). Blue rubber bleb nevus (BRBN) syndrome is caused by somatic TEK (TIE2) mutations. *Journal of Investigative Dermatology* 2017; 137: 207–16.
- Blind A.M., Vabres P., Carmignac V., Duffourd Y., Mahé A. Malformations veineuses liées à des mutations du gene TEK: illustration d'un continuum Clinique et génétique à partir d'un cas de syndrome de Bean. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2017 Dec; 144 (12, Suppl), S243–4.
- Eterm D., Acar Y., Kotilogu E., Yucelten D., Pehlivanoglu E. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 418–20.
- Jin X.L., Wang Z.H., Xiao X.B., Huang L.S., Zhao X.Y. Blue rubber bleb nevus syndrome. A case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17254–9.
- Oranje A.P. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 304–10.
- Salloum R., Fox C.E., Alvarez-Allende C.R., Hammill A.M., Dasgupta R., Dickie B.H., et al. Response of Blue rubber bleb nevus syndrome to Sirolimus treatment *Pediatr Blood Cancer* 2016 Nov; 63 (11): 1911–4.
- Apak H., Celkan T., Ozkan A., Yidiz I., Aydermir E.H., Ozdil S., Kuruoglu S. Blue rubber bleb nevus syndrome associated with coagulopathy: Treatment with interferon. *Dermatology* 2004; 208: 345–8.
- Fishman S.J., Burrows P.E., Leichter A.M., Mulliken J.B. Gastrointestinal manifestations of vascular anomalies in childhood: varied etiologies require multiple therapeutic modalities. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1163–7.
- Yuksekkaya H., Ozbek O., Keser M., Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus. *Pediatrics* 2012; 129 (4): 1080–4.
- Ünlüsoy Aksu A., Sari S., Eçritas Gürkan Ö., Dalgıç B. Favorable response to Sirolimus in a child with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome in the Gastrointestinal tract. *J Pediatric Hematology/Oncology* 2017; 39 (2): 147–9.
- Deng Z.H., Xu C.D., Chen S.N. Diagnosis and treatment of blue rubber bleb nevus syndrome in children. *World J Pediatr* 2008; 4: 70–3.
- Dobru D., Seuceha N., Dorin M., Careianu V. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report and literature review. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 237–40.
- Fishman S.J., Smithers C.J., Folkman J., Lund D.P., Burrows P.E., Mulliken J.B., Fox V.L. Blue rubber bleb nevus syndrome: Surgical eradication of gastrointestinal bleeding. *Ann Surg* 2005; 241: 523–8.
- Warner B., Butt A., Cairns S. Sirolimus is a successful treatment for recurrent iron deficiency anaemia in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2015; 60 (6): 49–50.
- Ferrés-Ramis L., Knöpfel N., Salinas-Sans J.A., Martín-Santiago A. Rapamycin in the treatment of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Atlas Dermofisiologr* 2015; 106: 137–8.
- Hammill A.M., Wentzel M., Gupta A., Nelson S., Lucky A., Elluru R., et al. Sirolimus for the treatment vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1018–24.
- Cardoso H., Dias J.A., Silva M., Vilas-Bas F., Trindade E., Tavares M., Macedo G. Successful treatment with sirolimus of a patient with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *J. of Gastroenterology and Hepatology* 2016; 31 (3): 519.
- Neuhaus P., Klupp J., Langrehr J.M. mTOR inhibitors: An overview. *Liver Transpl* 2001; 7: 473–84.
- Soria J.-C., Vignot S., Massard C., Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. 2013: 182–5.
- Özgönel B., Martin A. Low-dose sirolimus controls recurrent iron deficiency in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatric Blood Cancer* 2015; 62 (11): 20154–5.