

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

Л.В. Досмухамедова¹, Б.Б. Эргашев², Р.Р. Кучкарова³

¹Кафедра госпитальной детской хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института; клиника «Hayat medical center», Ташкент, Республика Узбекистан

²Кафедра госпитальной детской хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института; Республиканский учебно-лечебно-методический центр неонатальной хирургии при Республиканском перинатальном центре, Ташкент, Республика Узбекистан

³Кафедра заболеваний и травм челюстно-лицевой области Ташкентского государственного стоматологического института, Республика Узбекистан

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF VENOUS MALFORMATIONS OF THE EXTERNAL GENITAL ORGANS IN CHILDREN

L.V. Dosmukhamedova¹, B.B. Ergashev², R.R. Kuchkarova³

¹Department of Hospital Pediatric Surgery of Tashkent Pediatric Medical Institute; clinic "Hayat medical center", Tashkent, Republic of Uzbekistan

²Department of Hospital Pediatric Surgery of Tashkent Pediatric Medical Institute; Republican Educational, Therapeutic and Methodological Center for Neonatal Surgery at the Republican Perinatal Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³Department of Diseases and Injuries of the Maxillofacial Region of the Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

Резюме

Цель. Повышение эффективности лечения детей с изолированными и диффузными венозными мальформациями наружных половых органов, а также с синдромом Клиппеля–Треноне, с вовлечением в патологический процесс, помимо нижней конечности, и половых органов, при помощи малоинвазивной склеротерапии блеомицином и системного лечения препаратом рапамицин.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов, стратифицированных на две группы на основании объема и распространенности сосудистой мальформации. В первую группу вошли пациенты мужского пола с изолированными венозными мальформациями полового члена и пациентки женского пола с поражением большой половой губы. Вторая группа включала пациентов с диффузными венозными мальформациями промежности/мошонки, нижней конечности, включая пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне. Пациентам первой группы проводилась этапная склеротерапия с использованием блеомицина. Пациентам второй группы была назначена системная терапия рапамицином.

Результаты. В первой группе пациентов склеротерапия блеомицином продемонстрировала высокую эффективность, характеризующуюся редукцией объема венозного конгломерата на 60% и более. Во второй группе пациентов, получавших рапамицин, уже через один месяц от начала терапии отмечалась положительная динамика: редукция болевого синдрома, снижение плазменной концентрации D-димера и ингибирование неоваскуляризации патологических вен.

Ключевые слова: венозная мальформация, склеротерапия, блеомицин, синдром Клиппеля–Треноне, классификация ISSVA, рапамицин.

Summary

Research purpose. To enhance treatment outcomes in children with isolated and diffuse venous malformations of the external genitalia and Klippel–Trenaunay syndrome by utilizing minimally invasive procedures and systemic rapamycin administration.

Materials and Methods. The study included 30 patients stratified into two groups based on the volume and extent of the vascular malformation. Group 1 consisted of male patients with isolated venous malformations of the penis and female patients with involvement of the labia majora. Group 2 included patients with diffuse venous malformations of the perineum/scrotum, lower extremity, including patients with Klippel–Trenaunay syndrome. Group 1 patients underwent staged sclerotherapy using bleomycin. Group 2 patients were prescribed systemic therapy with rapamycin.

Results. In Group 1 patients, bleomycin sclerotherapy demonstrated high efficacy, characterized by a reduction in venous conglomerate volume of 60% or more. In Group 2 patients receiving rapamycin, positive dy-

namics were observed as early as one month after the start of therapy: reduction of pain syndrome, decrease in plasma concentration of D-dimer, and inhibition of neovascularization of pathological veins.

Актуальность. Вследствие специфичности, низкой распространенности, сложности диагностики сосудистые мальформации остаются вне фокуса приоритетных научных исследований. На текущий момент общая частота врожденных сосудистых аномалий у новорожденных оценивается в 10–13%, при этом доминирующую группу составляют венозные мальформации (ВМ), демонстрирующие расчетную превалентность 1/5000–10000 [1].

Венозные мальформации характеризуются значительной клинической гетерогенностью, варьирующей от локализованных нодулярных образований до обширных глубоких поражений, инфильтрирующих смежные анатомические регионы и, в отсутствие адекватной и своевременной терапевтической интервенции, потенциально приводящих к развитию жизнеугрожающих состояний.

Цель. Повышение эффективности лечения детей с изолированными и диффузными венозными мальформациями наружных половых органов, а также с синдромом Клиппеля–Треноне путем малоинвазивных методов лечения и системного воздействия препаратом рапамицин.

Материалы и методы. В данное исследование были включены 132 больных с различными формами ВМ, обратившихся в наш центр в период с 2021 по 2024 год, из которых было отобрано 30 пациентов как с изолированными венозными мальформациями наружных половых органов, так и с диффузным поражением промежности, половых органов и нижней конечности. Мы ориентировались на следующие критерии выбора:

1. Возраст (< 16); мы выбрали возраст 16 лет в качестве границы, поскольку это был пограничный возраст среди наших пациентов.

2. Расположение поражения (наружные половые органы – в случае изолированного поражения и в комплексе со смежными локализациями в случае диффузного поражения, а также в качестве симптома в составе синдрома Клиппеля–Треноне).

3. Размер поражения (средний диаметр поперечного сечения венозного конгломерата на УЗИ/МРТ: у мальчиков – 0,8 см, у девочек – 3 см) [3].

4. Вовлечение тканей у пациентов женского пола – тип I (тип I: вовлечена только кожа и подкожная клетчатка; тип II: вовлечены мышцы, кости или суставы с вовлечением кожи и подкожной клетчатки или без нее). Характер вовлечения тканей по данным МРТ был классифицирован на два типа в соответствии с классификацией Бирмингема [4].

5. Флеболиты (есть или нет). Они визуализируются как гранулярные образования высокой плотности на МРТ или МСКТ.

Из исследования были исключены пациенты с комбинированными формами лимфатико-венозных мальформаций и изолированные капиллярные формы. Диагноз венозной мальформации основывался на клиническом и инструментальном обследовании.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты-мальчики с изолированными венозными мальформациями полового члена и девочки с поражением наружной половой губы, без диффузного поражения прилежащих тканей промежности, мошонки; 2 группа – пациенты с диффузными венозными мальформациями половых органов, промежности, нижней конечности, включая пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне. Возраст пациентов был от 3 до 16 лет, из них преимущество составили дети дошкольного и младшего школьного возраста – 70%. Изолированные венозные мальформации половых органов диагностированы у 16 мальчиков и 9 девочек, диффузные системные формы наблюдались у 5 детей – 3 мальчиков и 2 девочек.

Основной жалобой пациентов и их родителей было наличие визуально выделяющихся, расширенных, патологически деформированных венозных сосудов. В 3 случаях флебэктазы, располагающиеся на головке полового члена вблизи отверстия уретры, деформировали её форму, что отражалось на характере мочеиспускания. В случаях, когда венозная мальформация имела место не только на половых органах, но и в области малого таза, на конечностях, у пациентов на первый план выступали жалобы на боли, тяжесть – больше в вечернее время – в области нижних конечностей. Этот критерий в основном был первопричиной обращения к врачу и отмечался у всех пациентов с диффузным поражением.

Клиническим критерием было раннее проявление очага поражения с прогрессирующим с возрастом ростом. У 3 мальчиков патологические флебэктазы на половом члене продолжались

и на мягкие ткани мошонки. У всех девочек расширенная капиллярная сеть и флебэктазы носили односторонний характер поражения и располагались в мягких тканях большой половой губы, а в 30% случаев распространялись и на промежность или верхнюю треть бедра. У одной девочки капиллярная сеть распространялась вверх от половых органов, прорастая в мягкие ткани в лобковой области и области паховой складки.

Боль оценивалась с использованием вербальной числовой рейтинговой шкалы (NRS) и исчислялась от 0 до 10 (0 = отсутствие боли, 10 = невыносимая боль) при первом визите пациента. Было продемонстрировано, что оценка родителя хорошо согласуется с оценкой ребенка. Если маленький пациент не мог оценить свою боль, то запрашивалась оценка родителя. При изолированных ВМ на наружных половых органах оценка колебалась на уровне 0–1, при синдромальных и диффузных поражениях венозной системы нижних конечностей с поражением половых органов пациенты оценивали свое состояние в среднем на 7–8. У 3 пациентов выявлены функциональные нарушения, связанные с гипотрофией мышц нижних конечностей по причине прорастания патологических структур в их толщу.

Всем пациентам в обязательном порядке проведено ультразвуковое исследование с доплеровским картированием, оценивалось строение венозной системы и характер кровотока по глубокой и поверхностной системам вен нижних конечностей, наличие участков тромбоза и флебита, оценивалось вовлечение в патологический процесс близлежащих органов, наличие сопутствующих аномалий. Для уточнения характера, протяженности и объема поражения была проведена МРТ в T1 и T2, stir-режимах или МСКТ-ангиография. Критерием МРТ было наличие объемного образования, демонстрирующего высокий сигнал на T2-взвешенных (T2-W) изображениях с подавлением сигнала от жировой ткани, с широкими венозными пулами [5]. Из лабораторных анализов на наличие и риск тромбообразования указывает повышение уровня D-димера крови, уровень которого определяли всем пациентам с диффузным поражением венозной системы.

Руководствуясь принципом исчисляемого количества планируемых сеансов для достижения наибольшей результативности лечения в случае ограниченных поражений с учетом их распространенности, для 1 группы пациентов нами избрана тактика лечения методом этапной склеротерапии препаратом блеомицин как для мальчиков, так и для девочек. Расчетная разовая доза препарата составляла 0,5 мг/кг массы тела [6]. Теоретически возможные дозы превышают фактический объем блеомицина, необходимый для проведения 1 процедуры. В среднем за 1 сеанс склерозирования мальформации полового члена вводился 1 мл склерозанта, исходя из предпосылки вероятности возникновения реакционного отека в послеоперационном периоде во избежание сдавления просвета уретры. В случае девочек доза была увеличена до 2 мл с учетом их анатомо-физиологических отличий.

Результаты. Для оценки эффективности проведенной склеротерапии для больных с изолированными формами ВМ мы следовали следующим применяемым категориям:

1) высокая эффективность – уменьшение объема венозного конгломерата на 60% и более;
2) удовлетворительная эффективность – уменьшение объема венозного конгломерата на 30–60%;
3) неудовлетворительная эффективность – уменьшение объема венозного конгломерата менее чем на 30%. При неудовлетворительном результате проведенной процедуры принималось решение об изменении дозы препарата [7].

Данные критерии применялись как для оценки каждой отдельной процедуры через 3–6 месяцев после ее проведения, так и по завершении лечения для установления общей эффективности выбранной нами терапии.

Из 25 пациентов 1 группы у 11 мальчиков и 6 девочек удалось добиться 90% элиминации патологического очага в среднем за 3–4 сеанса, оставшиеся 10% мы расцениваем как стабильные телеангиозектазии и небольшие венозные участки до 0,7 см в диаметре, которые за 6 месяцев наблюдения не демонстрировали признаков прогрессивного роста (Фото 1 А, Б и 2 А, Б). Всем детям рекомендовано продолжать диспансерное наблюдение у лечащего врача.

Остальные 8 пациентов продолжают этапное лечение с хорошим промежуточным результатом.

Состояние 5 пациентов, которым было назначено системное лечение, оценивалось по степени угасания и/или исчезновения характерной симптоматики: боли, отеков, неполноценной функциональной активности, объема и массы в случае пораженной конечности, из лабораторных показателей – контроль уровня D-димера. У всех больных отмечалась положительная динамика уже через 1 месяц после начала приема препарата, первоочередно отмечалось



А



Б

Рис. 1. А – ВМ головки полового члена пациента 6 лет до лечения; Б – после проведения 3 сеансов склерозирования



А



Б

Рис. 2. А – ВМ левой наружной половой губы пациентки 3 лет до лечения; Б – после проведения 2 сеансов склерозирования.

уменьшение болевого синдрома и снижение уровня D-димера. Через 6 месяцев уменьшились объем и масса пораженной конечности, что обуславливало частичное восстановление ее функциональной активности (фото 3 А, Б). Ношение компрессионного белья является неотъемлемым компонентом комплексного лечения пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне [8], однако не все дети охотно следуют данному предписанию. Исходя из нашего опыта, дети, внедрившие в свою рутину компрессионный чулок 2 класса, испытывали меньше дискомфорта и болевых ощущений в процессе повседневной активности, и не сообщали об эпизодах тромбоза.

Обсуждение. В данном исследовании нами представлен личный опыт лечения детей с венозными мальформациями половых органов, промежности и в комплексе со смежными



А

Б

Рис. 3. Синдром Клиппеля–Треноне у девочки 9 лет. А – до лечения, Б – через 6 месяцев от начала терапии рапамицином

локализациями в случае диффузного поражения. Для получения максимально однородной выборки мы фокусировались на анализе пациентов только с изолированными, диффузными ВМ и синдромом Клиппеля–Треноне с поражением половых органов. Полученные результаты демонстрируют эффективность малоинвазивного метода склеротерапии для пациентов с изолированными ВМ и системного лечения иммунодепрессантом рапамицин в случае пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне. Нами также сделан акцент на необходимости качественной предоперационной визуализации, поскольку корректно поставленный диагноз и выбор тактики лечения в той или иной директиве непосредственно зависит от точности воспроизведения локального или системного поражения венозной системы пациентов.

ВМ – это врожденные аномалии, которые классифицируются на основе типа вовлеченных сосудов (собственно венозные формы и комбинированные виды: артериовенозные, капиллярно-венозные, венозно-лимфатические) и реологических характеристик (низкопоточные). В 92% случаев они возникают спорадически, и их этиология остается неясной. Однако соматическая мутация TIE-2, рецептора тирозинкиназы, играющего решающую роль в ангиогенезе и сердечно-сосудистом развитии, может быть обнаружена почти у половины пораженных пациентов [9]. Эта генетическая детерминанта позволяет проводить потенциальное лечение ингибитором mTog, таким как рапамицин, подавляющим пролиферацию сосудов [10].

Наличие ВМ и их прогрессирующий рост генетически детерминированы уже начиная с рождения ребенка, и визуализация патологических очагов связана с ростом и физическим развитием пациента. Обычно ВМ характеризуются бессимптомной клиникой до первой манифестации эпизода тромбоза, тромбофлебита, значительной компрессии соседних структур, которые являются причиной боли, последняя и становится первым поводом для



А



Б



В

Рис 4. А, Б, В – клинические варианты триады симптомов синдрома Клиппеля–Треноне у детей разного возраста: сосудистый невус, флебэктазы, гипертрофия конечности

обращения к врачу, реже встречаются кровотечения. Этим событиям благоприятствует расширение деформированных вен из-за истощения компенсаторных возможностей слабой, деформированной сосудистой стенки, активно происходящее в период полового созревания, в дополнение к явлению локализованного внутрисосудистого свертывания, которое часто аккомпанирует ВМ [11]. В нашей серии случаев мы не наблюдали какой-либо корреляции между началом боли и периодом полового созревания.

Традиционно основными обоснованными методами лечения ВМ выступают ношение компрессионного белья и транскутанная склеротерапия. Ношение компрессионного трикотажа на пораженных конечностях предотвращает структурную недостаточность венозной стенки, облегчает венозный отток, обеспечивает симптоматическое облегчение и предотвращает тромбофлебит и изъязвление. Однако у детей их эффективность часто ограничена плохой приверженностью к лечению. Более того, растущим детям требуется корректировка трикотажа не менее двух раз в год [12]. Суть склеротерапии заключается в повреждении стенок деформированных вен с их последующим коллапсом. Хорошая эффективность в контроле симптомов и прогрессировании мальформации была зарегистрирована с использованием нескольких склерозирующих агентов, таких как тетрадецилсульфат, блеомицин и лауромакрогол [13]. Независимо от вещества, склерозирующие агенты, введенные вблизи нервов или тонких мышц, могут вызвать повреждение этих структур. Сообщается о частоте

осложнений до 12%, включая некроз кожи, преходящие или постоянные неврологические повреждения, фиброз мышц или фасций и почечную недостаточность [14]. Однако у наших пациентов не наблюдалось развития вышеупомянутых послеоперационных осложнений.

ВМ существуют также в качестве компонента синдрома Клиппеля–Треноне, определяемого Международным обществом по изучению сосудистых аномалий как сочетание варикозного расширения вен и/или венозных мальформаций, капиллярной мальформации и костной и/или мягкотканной мальформации конечностей (фото 4 А, Б, В) [15].

Варианты лечения синдрома на сегодняшний день весьма ограничены и носят поддерживающий характер. Для лечения обширных и синдромальных ВМ нами избрана тактика системного лечения препаратом рапамицин. Пероральный прием препарата благоприятно влияет на пациентов с обширными или комплексными низкопоточными сосудистыми мальформациями, пациентов с синдромальными поражениями, невосприимчивыми к традиционной терапии. Многие клиницисты в настоящее время рассматривают возможность применения рапамицина, основываясь на его значимом эффекте и активации пути PI3K/AKT/mTOR в ангиогенезе и лимфангиогенезе [16]. Однако оптимальная доза и уровень в крови, в дополнение к продолжительности лечения, еще не установлены. Кроме того, безопасность является серьезной проблемой, особенно для пациентов детского возраста, когда требуется длительное лечение. Последующее наблюдение требует тщательного мониторинга возможных побочных эффектов в дополнение к инфекционным осложнениям. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для определения безопасности, эффективности, оптимальной дозировки и долгосрочных побочных эффектов, чтобы установить долгосрочные преимущества лечения сиролимусом [17].

Выводы: Наш опыт показал успешное применение склеротерапии в качестве метода лечения изолированных венозных мальформаций полового члена, наружной половой губы и системной терапии препаратом рапамицин у пациентов с диффузными формами ВМ и синдромом Клиппеля–Треноне без возникновения серьезных осложнений.

Литература / References

1. Sadick M, Wüller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular anomalies (part I): classification and diagnostics of vascular anomalies. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2018;190(9):825–356. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-0620-8925>
2. Lamture V, Yashwant R. "The Verbal Numerical Rating Scale and Faces Pain Scale-Revised for Children With Acute Pain: A Comparative Study for Determining the Need for Analgesia". *Cureus*.2024; 16(3): e56854. <https://doi.org/10.7759/cureus.56854>
3. Hawkins C, Chewning R. Diagnosis and Management of Extracranial Vascular Malformations in Children: Arteriovenous Malformations, Venous Malformations, and Lymphatic Malformations. *Seminars in roentgenology*. 2019;54(4):337-348. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ro.2019.06.004>
4. Samadi K., Salazar G. Role of imaging in the diagnosis of vascular malformations vascular malformations. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2019;9(1):143–151. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.08.06>
5. Hu L, Chen H, Yang X, Wang Y, Gu H, Liu M, Lin X. Risk factors associated with pain in patients with venous malformations of the extremities. *Vascular Medicine*. 2019;24(1):56-62. <https://doi.org/10.1177/1358863X18802007>. PMID: 30340449.
6. Horbach S, Rigter I, Smitt JHS, Reekers JA, Spuls PI, van der Horst CMAM. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic Reconstructive Surgery*. 2016;137(1):244-256. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001924>. PMID: 26710030.
7. Gorman J, Zbarsky SJ, Courtemanche RJM, Arneja JS, Heran MKS, Courtemanche DJ. Image guided sclerotherapy for the treatment of venous malformations. *CVIR Endovascular*. 2018;1(1):2. <https://doi.org/10.1186/s42155-018-0009-1>. PMID: 30652135; PMCID: PMC6319514.
8. Shahbahrami K, Resnikoff M, Shah AY, Lydon RP, Lazar A, Cavallo G. Chronic lower extremity wounds in a patient with Klippel Trenaunay syndrome. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*.2019; 28;5(1):45-48. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2018.11.003>. PMID: 30734008; PMCID: PMC6355325.
9. Ayturk UM, Couto JA, Hann S, Mulliken JB, Williams KL, Huang AY, et al. Somatic Activating Mutations in GNAQ and GNA11 Are Associated with Congenital Hemangioma. *American journal of human genetics*, 2016;98(4):789-795. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.009>
10. Maruani A, Tavernier E, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D, et al. Sirolimus (Rapamycin) for slow-flow malformations in children: the observational-phase randomized clinical PERFORMUS trial. *JAMA dermatology*, 2021;157(11):1289-1298. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3459>
11. Holly BP, Patel YA, Park J, Fayad LM, Deune EG, Mitchell SE, et al. Preoperative epoxy embolization facilitates the safe and effective resection of venous malformations in the hand and forearm. *Hand (New York)*. 2017;12(4):335-341. <https://doi.org/10.1177/1558944716669798>



-
12. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low- ow vascular malformations of the extremities: a systematic review. *Phlebology*. 2018;33(1):5-13. <https://doi.org/10.1177/0268355516684694>
 13. Gasparella P, Flucher C, Beqo BP, Schmidt B, Spendel S, Arneitz C, et al. Outcome after surgical treatment of venous malformations of the hand in childhood. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 2023;11(4):793-800. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.02.004>.
 14. Hage AN, Chick JFB, Srinivasa RN, Bundy JJ, Chauhan NR, Acord M, et al. Treatment of venous malformations: the data, where we are, and how it is done. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 2018;21(2):2145-2154. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2018.03.001>
 15. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2025 International Society for the Study of Vascular Anomalies. URL:<https://issva.org/classification>.
 16. Seront, E., Van Damme, A., Boon, L. M., & Vikkula, M. Rapamycin and treatment of venous malformations. *Current opinion in hematology*, 2019;26(3), 185–192. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000498>
 17. Freixo, C., Ferreira, V., Martins, J., Almeida, R., Caldeira, D., Rosa, M., Costa, J., & Ferreira, J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *Journal of vascular surgery*, 2020;71(1), 318–327. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.06.217>