

Л.А. Хачатрян, А.А. Масчан, Е.В. Орехова, Г.А. Новичкова

ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КАЗАБАХА–МЕРРИТТ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Синдром Казабаха–Мерритт (СКМ) – редкий симптомокомплекс, ассоциированный с наличием сосудистой опухоли (капошиформная гемангиоэндотелиома/пучковая ангиома) и связанными с ней коагулопатией и тромбоцитопенией потребления. СКМ характеризуется высокой смертностью (30%), обусловленной геморрагическими осложнениями, инвазивным ростом опухоли с нарушением витальных функций. Стандартные методы лечения глюкокортикостероидами, винкристином, интерфероном, рапамицином не оказывают существенного влияния на размеры опухоли, а улучшение гематологических показателей кратковременно. Настоящее исследование проведено с целью предварительной оценки эффективности терапии β-блокаторами, химиотерапией (метрономная терапия – МТ; липосомальная форма доxorубина – ЛФД). Материалы и методы исследования: терапию получили 15 пациентов. Соотношение мальчики:девочки составило 2:1, медиана возраста – 4 месяца. У 11 (75%) пациентов отмечались глубокая тромбоцитопения ($2-11 \cdot 10^9/\text{л}$), гипофибриногенемия (0–1,3 г/л), повышение Д-димера (2541–43481 нг/мл). Во всех случаях ранее проводимая терапия «стандартными» препаратами была неэффективна. Терапию 1-й линии (неселективный β-блокатор пропранолол – РР) получили 15 пациентов, 2-й линии (МТ: циклофосфан+винбластин) – 11 пациентов, 3-й линии (ЛФД) – 10 пациентов. Результаты: из 15 пациентов 14 (93%) живы и имеют полный ответ (CR), один пациент умер. Ответ на монотерапию РР получен у 5 пациентов: 4 пациента – CR, у одного пациента – частичный ответ PR; на МТ ответ был получен у 9 пациентов (82%): CR – 1, PR – 1, стабилизация состояния (ST) – 7 пациентов; у всех пациентов, получивших ЛФД, достигнут CR. Первые 1–3 введения ЛФД сопровождалось псевдоухудшением в виде локального отека, нарастания геморрагического и болевого синдромов. Заключение: терапия в составе МТ+ЛФД может быть применена у пациентов с СКМ в качестве куративной, позволяющей практически в 100% случаев достичь CR в среднем через 6–9 месяцев от начала лечения.

Ключевые слова: синдром Казабаха–Мерритт, диагностика, лечение, дети.

Цит.: Л.А. Хачатрян, А.А. Масчан, Е.В. Орехова, Г.А. Новичкова. Терапия детей с синдромом Казабаха–Мерритт. Педиатрия. 2018; 97 (4): 125–134.

L.A. Khachatryan, A.A. Maschan, E.V. Orekhova, G.A. Novichkova

THERAPY OF CHILDREN WITH KAZABACH–MERRITT SYNDROME

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

The Kazabach–Merritt syndrome (KMS) is a rare symptom complex associated with vascular tumor (kaposi form hemangioendothelioma/tufted angioma) and associated with it coagulopathy and consumption thrombocytopenia. KMS is characterized by high mortality (30%) due to hemorrhagic complications, invasive growth of the tumor with disruption of vital functions. Standard methods of treatment with glucocorticosteroids, vincristine, interferon, rapamycin do not significantly affect the tumor size, and improvement of hematological parameters is short-term. Objective of this research – to evaluate efficacy of therapy with beta-blockers, chemotherapy (metronomic therapy – MT, liposomal form of doxorubicin – LFD). Materials and methods: 15 patients received

Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна – к.м.н., зав. боксированным отделением гематологии/онкологии, врач-гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: rossii@mail.ru
Статья поступила 19.02.18, принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Khachatryan Lili Albertovna – Ph.D., head of box department of hematology/oncology, hematologist National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, GSP7, Samora Mashel str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: rossii@mail.ru
Received on Feb. 19, 2018, submitted for publication on Jun. 6, 2018.

therapy. The ratio of boys:girls was 2:1, age median – 4 months. 11 (75%) patients had deep thrombocytopenia ($2-110 \cdot 10^9/l$), hypofibrinogenemia ($0-1,3 \text{ g/l}$), increased D-dimer ($2541-43481 \text{ ng/ml}$). In all cases, previous therapy with «standard» drugs was ineffective. 15 patients received 1st line therapy (nonselective beta blocker propranolol – PP), 11 patients received 2nd line therapy (MT: cyclophosphamide + vinblastine) and 10 patients – 3rd line (LFD). Results: out of 15 patients, 14 (93%) are alive and have a complete response (CR), one patient died. 5 patients had response to PP monotherapy: 4 patients – CR, one patient – partial PR response; 9 patients (82%) had response to MT: CR-1, PR-1, ST (Stabilization) – 7 patients; all patients who received LFD had CR. The first 1–3 injections of LFD were accompanied by pseudo-impairment in the form of local edema, an increase of hemorrhagic and pain syndromes. Conclusion: MT+LFD therapy can be used in patients with KMS as curative, which in almost 100% of cases reaches CR on average 6–9 months after the start of treatment.

Keywords: Kazabach–Merritt syndrome, diagnosis, treatment, children.

Quote: L.A. Khachatryan, A.A. Maschan, E.V. Orekhova, G.A. Novichkova. Therapy of children with Kazabach–Merritt syndrome. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 125–134.

Синдром Казабаха–Мерритт (СКМ) («феномен» Казабаха–Мерритт) – это симптомокомплекс, который характеризуется наличием сосудистой опухоли и связанными с ней коагулопатией и тромбоцитопенией потребления [1–5]. Впервые данное заболевание было описано в 1940 г. педиатрами Хейгом Казабахом и Катариной Мерритт [9]. Частота встречаемости СКМ точно неизвестна.

Дебют, как правило, приходится на ранний возраст (до 1 года). Сосудистая опухоль, ассоциированная с развитием данного состояния, у 50% пациентов присутствует уже с рождения. Мальчики и девочки заболевают с приблизительно одинаковой частотой [1, 6].

Типичной локализацией ангиомы является туловище, конечности, шея, паховые и подмышечные области [7, 8]. В большинстве случаев сосудистая опухоль представлена единичным очагом, однако описаны случаи мультифокальных форм, например, с вовлечением нескольких костей. Клинически она представляет собой плотную, красно-багрового цвета с бугристой поверхностью опухоль с неровными краями, горячую на ощупь. В перифокальных областях отмечается выраженный геморрагический синдром в виде распространенной обильной петехиальной сыпи и экхимозов. Нередко отмечается локальный отек, гипертрихоз и повышенное потоотделение. У части пациентов выявляется выраженный болевой синдром.

Гистологические варианты ангиом представлены капошиформной гемангиоэндотелиомой («гемангиома с «особенностями» саркомы Капоши», или «капошиобразная младенческая гемангиоэндотелиома» – КГЭ) и «пучковой», или «tufted» – ангиомой (ПА), которые в отличие от инфантильных гемангиом с возрастом не регрессируют. На гистологических препаратах эти ангиомы представлены узлами, состоящими из веретенообразных эндотелиальных клеток и перicyтов, окружающих щелевидные сосуды, и участками с более дифференцированными сосудами типа капилляров. Внутри дольковых капилляров можно обнаружить микротромбы или агре-

гаты тромбоцитов, а также скопления эритроцитов. Для КГЭ характерен инфильтративный рост в мышцы. При ПА дольчатые структуры (узлы) расположены более поверхностно и дискретно, в связи с чем многие исследователи считают ее «малой» формой КГЭ. На мембране эндотелиальных клеток выявляются панэндотелиальный маркер CD31, а также, как это было показано в недавних исследованиях, маркеры лимфатических сосудов, в частности, D2-40, PROX1 и подоплаин [10, 11]. В некоторых случаях опухоли, клинически относимые к ПА, гистологически не отличимы от КГЭ [10–12].

Причины, по которым развитие СКМ связано с КГЭ и ПА, в настоящее время неясны. Эти варианты ангиом с учетом их строения в зарубежной литературе образно называют опухолями-«ловушками» [13]. Это достаточно точное определение, так как полностью объясняет патогенез возникающих гематологических осложнений.

Возможно, в основе патогенеза СКМ лежит уникальная архитектура сосудов, представленная многочисленными извитыми капиллярами, отходящими непосредственно от крупных сосудов, что создает условия для возникновения турбулентных потоков крови, приводящих к активации и агрегации тромбоцитов с образованием мелких тромбов. Это способствует развитию тромбоцитопении и коагулопатии потребления [1].

У большинства пациентов развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия, обусловленная разрушением эритроцитов в патологических капиллярах опухоли, лабораторными признаками которой являются фрагментация эритроцитов (шизоцитоз), гипербилирубинемия и повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [1, 4, 7].

Несмотря на то, что для данных форм гемангиом нехарактерны отдаленные метастазы, в настоящее время КГЭ и ПА классифицируются как опухоли с промежуточным злокачественным потенциалом, так как обладают способностью к локальному инвазивному росту в окружающие ткани, в т.ч. и в регионарные лимфа-

тические узлы, приводя к смертельным исходам приблизительно в 30% случаях, связанных как с геморрагическими осложнениями, так и с инвазивным ростом опухоли и сдавлением ею жизненно важных структур [1, 2].

В настоящее время известно достаточно много о гистологической картине, патогенезе, особенностях течения данного заболевания. В то же время единой стратегии терапии нет, как и не существует общепринятых протоколов ведения пациентов. Для лечения СКМ предложено несколько терапевтических опций, однако ни одна из них не является универсально эффективной. Хотя хирургическое удаление опухоли приводит к немедленной нормализации показателей гемостаза и числа тромбоцитов, применение данного вида лечения редко бывает возможным из-за больших размеров опухоли и ее инфильтративного роста. Кроме того, грубые нарушения гемостаза и невозможность проведения коррекции путем заместительной трансфузионной терапии не позволяют провести оперативное вмешательство [7]. Иногда успешной бывает ангиографическая эмболизация крупных сосудов, питающих опухоль.

Настоящее исследование проведено с целью оценки эффективности разных схем медикаментозной терапии пациентов с СКМ.

Материалы и методы исследования

Проведение настоящего исследования было одобрено Ученым Советом и поддержано Независимым этическим комитетом «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (НМИЦ ДГОИ). Перед включением в исследование родители дали свое письменное информированное согласие.

В исследование были включены 15 пациентов (10 мальчиков, 5 девочек) с СКМ, находившихся на лечении в НМИЦ ДГОИ в период с 2013 по 2017 гг. Манифестация заболевания у всех детей отмечалась в возрасте до 1 года. Медиана возраста на момент поступления – 4 месяца (от 8 дней до 96 мес). Из 15 пациентов 5 (33%) поступили в возрасте старше 1 года, имея значительный «стаж» болезни.

У большинства детей (80%) сосудистое образование выявлялось уже при рождении. С одинаковой частотой опухоль располагалась на туловище (47%) и конечностях (47%). У одного пациента гигантская гемангиома определялась на лице (6%). У всех пациентов отмечался геморрагический синдром, локализованный как в области самой опухоли, так и по всему телу (рис. 1).

В половине случаев отмечался выраженный болевой синдром, который требовал проведения обезболивания, включая наркотические анальгетики. У половины пациентов (53%) выявлялись осложнения (помимо геморрагического синдрома), связанные с ангиомой: 1) гемоторакс, ателектаз легкого (13%) при локализации опухоли в области грудной клетки и верхнебоковых



Рис. 1. Пациент В.Р.: гигантская гемангиома бедренно-паховой области с выраженным перифокальным геморрагическим синдромом, крипторхизм.

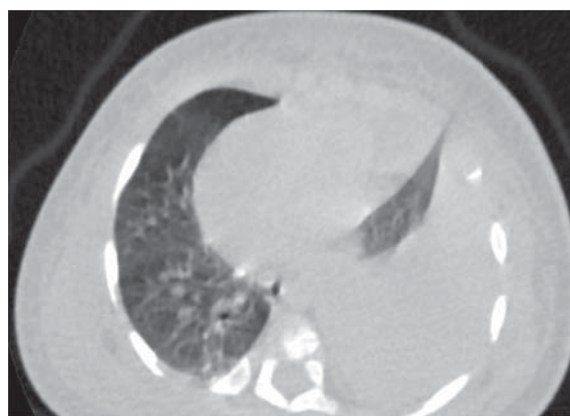


Рис. 2. МРТ пациента А.М.: геморрагический выпот в левую плевральную полость, ателектаз левого легкого.

отделах брюшной полости (рис. 2); 2) разрушение костных структур/нарушение движений в конечностях (40%) при преимущественной локализации сосудистого образования в области конечности; 3) желудочно-кишечные кровотечения (13%); 4) диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови – ДВС (6%).

В половине случаев (46%) диагноз, поставленный по месту жительства, был ошибочным и формулировался как гематома, лимфангиома, некротическая флегмона.

Биопсия образования была проведена 7 пациентам по месту жительства. Все гистологические препараты были пересмотрены в НМИЦ ДГОИ и всем был верифицирован диагноз КГЭ/ПА.

Инициальные клинико-гематологические показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

У большинства детей к моменту включения в исследование отмечались глубокая тромбоцитопения ($2-11 \cdot 10^9/\text{л}$), гипофибриногенемия ($0-1,7 \text{ г/л}$), значительное повышение содержания Д-димера (ДД) в крови ($2541-43381 \text{ нг/мл}$), которые приводили к выраженному геморрагическому синдрому (табл. 1).

У 5 пациентов (О.А., Н.Ю., Б.А., С.Д., А.А.) (табл. 1) количество тромбоцитов (PLT) превышало $20 \cdot 10^9/\text{л}$, что было обусловлено приемом глюкокортикостероидов (ГКС) на момент посту-

Инициальные клинико-гематологические показатели пациентов с СКМ

Ф.И.	PLT, · 10 ⁹ /л	НЬ, г/л	Фибриноген, г/л	ДД, нг/мл	Локализация опухоли	Осложнения
А.М.	5	72	0	21 000	Грудная клетка	Гемоторакс/ателектаз
О.А.	197	137	0,81	5730	Брюшная стенка/ диафрагма	Гемоторакс/ателектаз
Л.В.	15	85	0,87	3800	Грудная клетка/кости	Деструкция костей/ деформация
Н.Ю.	46	113	1,65	3458	Лицевой отдел черепа	–
У.Д.	5	67	0,79	28 232	Грудная клетка	–
К.А.	26	91	1,3	2541	Грудная клетка	–
В.Р.	2	79	0,56	2987	Нижняя конечность/ малый таз/забрюшинное пространство	Крипторхизм; контрактура нижней конечности
Е.В.	6	98	0,28	14 207	Нижняя конечность	–
Т.Н.	11	121	1,3	5061	Нижняя конечность/ малый таз	–
Б.А.	23	111	1,7	5382	Грудная клетка	–
С.Д.	35	97	2,9	1178	Верхняя конечность	Деструкция костей/ деформация
А.А.	49	121	2,29	5077	Нижняя конечность/ малый таз	Контрактура нижней конечности/деструкция костей
Б.К.	7	81	0,8	43 381	Передняя брюшная стенка	–
Л.А.	6	98	0,5	10 651	Нижняя конечность	Контрактура нижней конечности
Ск.Д.	11	57	0,8	19 500	Нижняя конечность/ малый таз/забрюшинное пространство	Патологические переломы нижней конечности

Таблица 2

Инициальная терапия до поступления в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Ф.О.	Терапия 1-й линии	Терапия 2-й линии	Трансфузионная терапия (тромбоцитная масса/СЗП)	Пункция/ дренирование
А.М.	Гормоны	β-блокаторы	+	
О.А.	Гормоны	–	+	
Л.В.	Гормоны	Такролимус	+	
Е.В.	Гормоны	–	–	
Т.Н.	Гормоны	Лазеротерапия	+	
Б.А.	Гормоны	–	+	+
С.Д.	Гормоны		–	
В.Р.	Гормоны	Vcr		+
А.А.	Гормоны	Интерферон/Vcr/ЛТ	+	
Б.К.	Гормоны		–	
Л.А.	Гормоны		+	+
Н.Ю.	Гормоны	β-блокаторы	–	
Ск.Д.	Интерферон	Сиролимус/ бевацизумаб	+	

пления в «НИИЦ ДГОИ». У всех пациентов после отмены гормональной терапии было отмечено снижение числа тромбоцитов до «единичных».

До поступления в НИИЦ ДГОИ 13 пациентов (86%) получали какую-либо медикаментозную терапию (табл. 2). Все без исключения пациенты получали ГКС (как правило, преднизолон) либо в виде монотерапии (50% пациентов), либо в комбинации с винкристином (Vcr), β-блокаторами и интерфероном; в единичных случаях применялась лучевая терапия (ЛТ) или лазеротерапия. 3 пациентам проводились пункция/дренирова-

ние образования в связи с ошибочно установленным диагнозом (табл. 2).

Проводимая терапия по месту жительства была неэффективной или имела кратковременный эффект, который проявлялся либо в стабилизации размеров опухоли, либо временном восстановлении показателей гемограммы с последующей полной потерей гематологического ответа при отмене ГКС.

До начала терапии в НИИЦ ДГОИ всем пациентам проводили исследование общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбо-

цитов, биохимического анализа крови, гемостаза с определением концентрации фибриногена и количества ДД, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, УЗИ сосудистого образования, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХОКГ), компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением (КУ).

Диагноз устанавливали на основании следующих клиничко-лабораторных и инструментальных данных:

- 1) наличие сосудистой опухоли с характерными клиническими проявлениями;
- 2) геморрагический синдром (кожа, слизистые оболочки, кровоизлияние в ткань опухоли);
- 3) тромбоцитопения±анемия;
- 4) коагулопатия потребления (гипофибриногенемия, ДД);
- 5) наличие сосудистого образования по данным МРТ/КТ/УЗИ.

Терапия СКМ складывалась из куративной, направленной на устранение сосудистой опухоли, и сопроводительной – с целью коррекции гемостаза.

В качестве *куративной* применяли три линии терапии: 1-я линия – неселективные β-блокаторы (РР); 2-я линия – метрономная терапия (МТ); 3-я линия – липосомальная форма доксорубицина (ЛФД).

Сопроводительная терапия: 1) трансфузионная терапия; 2) ингибиторы фибринолиза; 3) антикоагулянты прямого действия.

Терапия 1-й линии. Терапию РР проводили всем пациентам с СКМ либо в виде монотерапии, либо в составе комбинированной терапии. После проведения кардиологического обследования препарат назначали перорально в стартовой дозе 0,5–1 мг/кг/сут в первые 1–2 дня, разделенной на 3 приема с интервалом в 8 ч под контролем ЭКГ. ЭКГ выполняли через 2 ч после приема первой дозы препарата. Целевой дозы (2–3 мг/кг/сут) достигали постепенной эскалацией под контролем ЭКГ. В дальнейшем контроль ЭКГ выполняли 1 раз в 10–14 дней.

При отсутствии эффекта (клинического и/или гематологического) в течение 30 дней терапии или при ухудшении клинической картины в первые недели терапии пациента переводили на терапию 2-й линии.

Терапия 2-й линии. Пациенты, не ответившие на терапию РР, а также все пациенты, имевшие распространенную опухоль с прорастанием в подлежащие ткани (мышцы, кости) и в полости (плевральная, брюшная, малый таз)/забрюшинное пространство, в качестве терапии 1-й линии получили МТ, состоявшую из «блоков» винбластина (Vbl) в дозе 1 мг/м² внутривенно 3 раза в неделю (суммарно 6 введений) и циклофосамида (Cph) 50 мг/м²/сут внутривенно ежедневно в течение 14 дней. Перерасчет дозы на 1 кг веса у детей до 1 года не проводили. Каждый блок комбинированной ХТ длился 14 дней. Блоки повторяли с интервалом в 2 недели (количество блоков от 6 до 9).

Терапия 3-й линии. При отсутствии клинического ответа после 2–3 курсов МТ или при ухудшении локального статуса в более ранние сроки пациент переходил на терапию 3-й линии – антрациклинами (ЛФД – препарат Келикс, ТТИ Биофарм Компани Лимитед Тайвань, Китайская Республика) в виде монотерапии или в комбинации с МТ и β-блокаторами. Келикс вводили в дозе 30 мг/м² внутривенно с интервалом каждые 21–28 дней (для детей весом менее 10 кг доза препарата составляла 1 мг/кг). Всего было предусмотрено 6–10 введений (суммарная кумулятивная доза не превышала 450 мг/м²).

Сопроводительная терапия

1) *Трансфузионная терапия.* Решение о трансфузионной терапии тромбоцитной взвесью и свежезамороженной плазмой (СЗП) принимали только по клиническим показаниям, а именно при наличии у ребенка активного кровотечения, а не по тяжести гипофибриногенемии и тромбоцитопении. Трансфузию эритроцитной массой проводили при снижении гемоглобина менее 80 г/л.

2) *Ингибиторы фибринолиза* (аминокапроновая кислота в дозе 100 мг/кг 3 раза в сутки либо транексам в дозе 15 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно) назначали при выраженном геморрагическом синдроме. При купировании геморрагического синдрома препарат отменяли.

3) *Антикоагулянты прямого действия.* Показанием к назначению гепарина (постоянная инфузия в дозе 100 ЕД/кг/сут) у пациентов с СКМ является микротромбообразование в капиллярах сосудистой опухоли. Препарат вводили до восстановления уровня тромбоцитов и нормализации показателей гемостаза. Тромбоцитопения в дебюте заболевания не являлась противопоказанием к его назначению.

Ответ на терапию оценивали по двум критериям – степени сокращения сосудистого образования и восстановлению показателей гемограммы и коагулограммы (табл. 3).

При проведении монотерапии пропранололом ответ оценивали через 30 дней от начала терапии; у реципиентов ХТ (Vbl+Cph или/и ЛФД) – через 2–3 курса. При отсутствии эффекта по истечении срока наблюдения или при прогрессии заболевания на фоне проведения терапии 1-й и/или 2-й линий ребенок переводился на терапию 2-й и соответственно 3-й линий.

Результаты

Терапию 1-й линии β-блокаторами получили все 15 пациентов (100%). У 5 пациентов (33%) на монотерапию РР был получен ответ: CR был достигнут у 4 пациентов (26%), PR-B (сокращение размеров опухоли на 25%+гематологический ответ) – у одного пациента.

Результаты лабораторных показателей до лечения и через 12 мес после его начала у пациентов, достигших CR, представлены в табл. 4. У всех детей на момент включения в исследование были глубокая тромбоцитопения (PLT6-23

Критерии ответа на проводимую терапию

Полный ответ (CR)	Сокращение сосудистого образования более чем на $\frac{2}{3}$ с нормализацией показателей гемограммы и коагулограммы
Частичный ответ (PR)	А. Сокращение размеров образования минимум на 25% без гематологического ответа (без восстановления показателей гемограммы и коагулограммы) В. Сокращение размеров образования на 25% и более с гематологическим ответом
Стабилизация болезни (SD)	Отсутствие клинико-гематологического ответа без прогрессии размеров и распространенности опухоли
Прогрессирование болезни (PD)	Увеличение размеров сосудистого образования более чем на 25%

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии РР до начала и через 12 мес от начала терапии у пациентов с полным ответом

Показатели	Б.К.	Л.А.	Т.Н.	Б.А.	Референтные значения
НЬ, г/л	81/112*	98/108	121/130	111/115	115–138
PLT, $\cdot 10^9$ /л	7/464	6/212	11/451	23/150	150–450
Фибриноген, г/л	0,8/2,7	0,5/2,5	1,3/2,6	1,7/2,37	2–4
ДД, нг/мл	43381/234	10651/240	5016/190	5382/200	0–243
Дата окончания терапии	2.2015	10.2014	8.2014	12.2017	–

*На момент начала терапии/через 12 мес.

$\cdot 10^9$ /л), коагулопатия потребления (фибриноген 0,5–1,7 г/л), высокое содержание ДД (5016–43 381 нг/мл), что сопровождалось выраженным геморрагическим синдромом, у 2 детей отмечалась анемия I–II степени.

CR в среднем достигался через 18 мес от начала терапии и характеризовался:

- купированием геморрагического синдрома в среднем достигался через 30 дней;
- нормализацией показателей гемостаза и числа тромбоцитов в среднем через 53 дня (на 24–100-й дни);
- сокращением размеров опухоли на $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ через 40–60 дней.

Терапию РР пациенты получали на протяжении 12–24 мес с постепенной полной отменой препарата в течение 2–3 недель. Период наблюдения составил 2–41 мес (табл. 4, рис. 3).

Терапию 2-й линии (МТ) и 3-й линии (ЛФД) получили 11 и 10 пациентов соответственно (табл. 5 и 6).

Необходимо отметить, что выбор тактики терапии определялся в каждом случае индивидуально в зависимости от объема образования, степени вовлечения других органов и систем, выраженности геморрагического синдрома.

Из 11 пациентов, получивших МТ, ответ был достигнут у 9 пациентов (81%):

- у одного пациента (9%) – CR (рис. 4);
- у 2 пациента (18%) – PR-B;
- у 6 пациентов (55%) – SD, которая сопровождалась уменьшением геморрагического синдрома и незначительным сокращением опухоли (менее чем на 25%).

У 2 пациентов оценить эффективность МТ не представляется возможным, так как она проводилась одновременно с введением ЛФД.

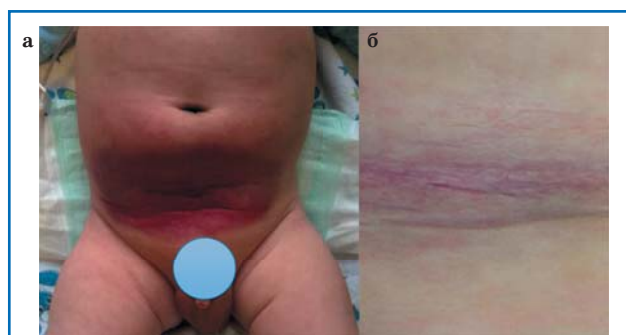


Рис. 3. Пациент Б.К.: а – гигантская гемангиома передней брюшной стенки с инфильтрацией подлежащей мышечной ткани, плотная, горячая на ощупь, багрового цвета; б – остаточные изменения мягких тканей в виде поверхностного рубца через 12 мес от начала терапии РР.



Рис. 4. Пациент Е.В.: а – гигантская гемангиома правой ягодичной области с прорастанием в подлежащие мышцы багрово-синюшного цвета, очень плотная, горячая и болезненная на ощупь; б – после окончания 9-го курса МТ.

Таким образом, на фоне проводимой МТ у большинства пациентов отмечена стабилизация болезни с минимальным сокращением опухоли и уменьшением геморрагического синдрома, что в дальнейшем позволило уменьшить осложнения, которые возникают при введении первых доз ЛФД и проявляются отеком, болевым синдромом, а также выраженным геморрагическим

Результаты МТ (винбластин+циклофосфамид) у пациентов с СКМ

Ф.И.	Количество курсов	Ответ	Терапия 3-й линии (+) – проводилась
А.М.	9	SD	+ (после 5-го курса)
О.А.	7	SD	+ (после 3-го курса)
Л.В.	6	SD	+ (после 1-го курса)
Н.Ю.	6	SD	+ (после 3-го курса)
У.Д.	9	SD	+ (после 3-го курса)
К.А.	6	PR (гематологический ответ на фоне терапии пропранололом); после 3-го курса – сокращение опухоли на $1/4$	+ (после 6-го курса)
В.Р.	9	PR: после 4-го курса гематологический ответ (PLT $213 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 1,56 г/л; ДД 55 нг/мл); после 6-го курса сокращение опухоли на $1/2$	+ (после 9-го курса)
Е.В.	10	CR: после 2-го курса гематологический ответ (PLT $410 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 1,5 г/л; ДД 500 нг/мл); после 6-го курса сокращение опухоли на $2/3$	
С.Д.	12	SD	+ (после 6-го курса)
А.А.	6	–	Терапия проводилась одновременно с ЛФД
Сок.Д.	2	PD	+

синдромом как в области локализации опухоли, так и перифокально, распространяясь практически на всю поверхность кожи.

Терапию 3-й линии (ЛФД) получили 10 пациентов (табл. 6) в связи с невозможностью достижения полного ответа на терапии 1–2-й линий. 2 пациента (В.Р. и К.А.) перешли на терапию 3-й линии в связи с недостаточным сокращением опухоли, но в статусе полного гематологического ответа. У 9 пациентов (90%) из 10 был получен CR на терапию ЛФД, медиана достижения гематологического ответа составила 2 месяца (2 курса ЛФД), медиана сокращения опухоли на $2/3$ – $3/4$ – 6 мес от начала терапии ЛФД. Один пациент умер (Сок.Д.). При оценке ответа на терапии ЛФД необходимо учитывать, что у данного пациента терапия (РР, МТ, ЛФД) была начата на фоне прогрессии основного заболевания (гигантская гемангиоэндотелиома, осложнившаяся прорастанием в полость малого таза, забрюшинное пространство, а также кости малого таза и бедренную кость с развитием патологического перелома). Смерть наступила от неконтролируемого ДВС-синдрома.

Максимальный период наблюдения пациентов, получивших ЛФД, составил 34 мес. На рис. 5 и 6 представлены пациенты с СКМ, достигшие CR после проведенного лечения ЛФД.

Обсуждение

Несмотря на успехи, имеющиеся в изучении данной нозологии, СКМ остается сложной практической проблемой. Прежде всего данный синдром представляет собой очень редкую патологию, частота встречаемости которой неизвестна. Возможно, данный факт в определенной степени обуславливает частые ошибки при постановке диагноза (по результатам нашего наблюдения в 50% случаях). При этом несвоевременная диагностика значимо ухудшает прогноз в связи с развитием порой очень серьезных осложнений,



Рис. 5. Пациент Н.Ю.: а – гигантская гемангиома мягких тканей лица и шеи до лечения ЛФД; б – после окончания терапии.



Рис. 6. Пациент О.А.: а – гигантская гемангиома мягких тканей передне-боковой поверхности брюшной стенки с прорастанием в диафрагму, осложненная развитием геморрагического правостороннего плеврита и выраженного перифокального геморрагического синдрома; б – после окончания терапии.

в т.ч. несовместимых с жизнью геморрагических проявлений. Летальность при СКМ может достигать 30% и обусловлена как кровоточивостью в результате тяжелой тромбоцитопении и коагулопатии потребления, так и инфильтративным ростом опухоли с повреждением жизненно важных органов и структур [1, 2]. Положение усугубляется тем, что отсутствуют протоколы по ведению этих пациентов, отработанные в ходе проспективных исследований, что не позволяет стандартизировать лечение и найти оптимальные препараты и схемы терапии.

Консервативная терапия при СКМ подразумевает использование ГКС, альфа-интерферо-

Результаты терапии ЛФД

Ф.И.	Кол-во курсов	Ответ на терапию	Терапия завершена	Статус в настоящее время/период наблюдения
А.М.	10	После 3-го введения гематологический ответ (PLT $400 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 2,2 г/л; ДД 286 нг/мл), после 6-го введения – сокращение опухоли на $2/3$	4.2017	Полный ответ/ 9 месяцев
О.А.	10	После 3-го введения гематологический ответ (PLT $260 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 2 г/л; ДД 740 нг/мл), после 8-го введения – сокращение опухоли на $3/4$	4.2017	Полный ответ/ 9 месяцев
Л.В.	4	После 2-го введения гематологический ответ (PLT $182 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 1,86 г/л; ДД 373 нг/мл), после 3-го введения – сокращение опухоли на $3/4$	3.2015	Полный ответ/ 34 месяца
Н.Ю.	9	После 1-го введения гематологический ответ: PLT $274 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 2,18 г/л; ДД 200 нг/мл), после 6-го введения – сокращение опухоли на $2/3$	4.2017	Полный ответ/ 9 месяцев
У.Д.	10	После 8-го введения гематологический ответ (PLT $141 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 1,9 г/л; ДД 586 нг/мл), после 6-го введения – сокращение опухоли на $2/3$	1.2018	Полный ответ
К.А.	10	После 6-го введения сокращение опухоли на $2/3$	1.2018	Полный ответ
В.Р.	6	После 6-го курса сокращение опухоли на $3/4$	9.2017	Полный ответ/ 4 месяца
С.Д.	6	После 1-го введения гематологический ответ (PLT $174 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 2 г/л; ДД 300 нг/мл), после 4-го введения – сокращение опухоли на $2/3$	9.2016	Полный ответ/ 16 месяцев
А.А.	9	После 2-го введения гематологический ответ (PLT $285 \cdot 10^9$ /л; фибриноген 2,1 г/л; ДД 595 нг/мл), после 8-го введения – сокращение опухоли на $2/3$	9.2017	Полный ответ/ 4 месяца
Сок.Д	2	PD	11.2014	Смерть (ДВС)

на, винкристина, цилофосфамида, рапамицина [1, 2, 7]. Наиболее часто в качестве терапии 1-й линии используются ГКС как в виде монотерапии, так и в комбинации с винкристином. Терапия ГКС эффективна лишь в 10% случаев, при том что их применение у детей первого года жизни, составляющих основную группу пациентов с СКМ, сопряжено с большим спектром серьезных побочных эффектов. Помимо этого, ГКС не оказывают существенного влияния на размеры опухоли, а улучшение гематологических показателей имеет кратковременный характер и отмечается лишь у 30% пациентов [1, 14–16]. К такому выводу позволяют прийти и данные нашего анализа. У всех пациентов ранее проводимая терапия «стандартными» препаратами была неэффективна либо приводила к временному успеху с быстрой потерей гематологического ответа после их отмены.

В последние годы в качестве одного из потенциальных терапевтических агентов начали применять неселективный β -блокатор – РР, который показал свою высокую эффективность при лечении инфантильных гемангиом [17]. В качестве возможных механизмов действия рассматриваются вазоконстрикция (в т.ч. опосредованно подавлением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы), подавление VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и bFGF (основной фактор роста фибробластов) индуцированной пролиферации клеток эндотелия, индукция апоптоза, а

также блокирование матриксных металлопротеиназ (MMPs) и ИЛ6 (проангиогенный цитокин) [18, 19]. Однако опыт применения РР при КГЭ и ПА, ассоциированных с СКМ, весьма ограничен и данные о его эффективности неоднозначны, так как в большинстве представленных в литературе случаях [3, 5, 20–23] РР применялся в комбинации с другими препаратами (винкристин, преднизолон, интерферон). В одном из клинических исследований частичный ответ на монотерапию РР был получен у 37% пациентов [24]. Имеются лишь единичные сообщения об эффективности монотерапии β -блокаторами с достижением полного ответа [20–22]. Кроме того, нет рандомизированных исследований, которые бы позволили определить возможную эффективность РР в зависимости от локализации, распространенности опухоли, тяжести коагулопатии и тромбоцитопении потребления.

В нашем исследовании было показано, что монотерапия неселективными β -блокаторами может быть эффективна и позволяет достичь ответа у $1/3$ пациентов (у 4 из 5 пациентов, получивших монотерапию РР, был констатирован полный клинико-гематологический ответ). У всех ответивших пациентов опухоль имела ограниченный характер без висцерального поражения. По-видимому, ответ на терапию РР не коррелирует с глубиной тромбоцитопении и коагулопатии потребления, поскольку у 3 из 4 пациентов, достигших CR, отмечались глубокая

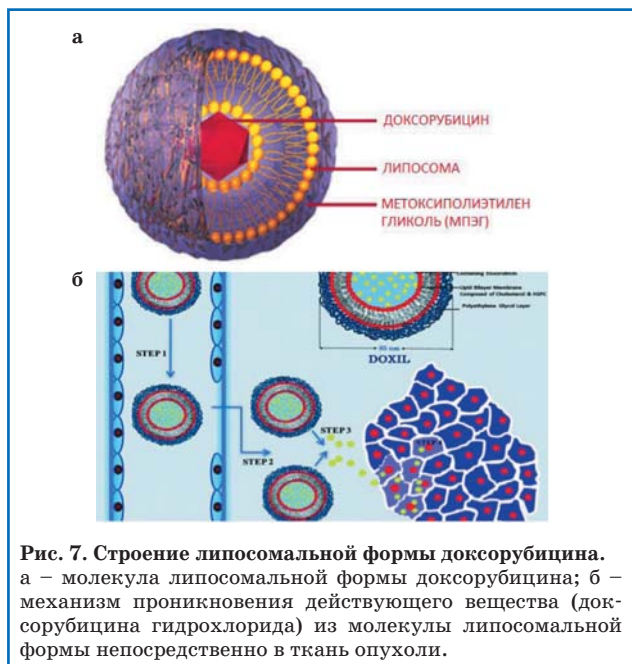


Рис. 7. Строение липосомальной формы доксорубина. а – молекула липосомальной формы доксорубина; б – механизм проникновения действующего вещества (доксорубина гидрохлорида) из молекулы липосомальной формы непосредственно в ткань опухоли.

тромбоцитопения (PLT менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$) и низкий уровень фибриногена (менее 1 г/л).

Ни у одного из пациентов, получавших терапию РР, не были зафиксированы такие осложнения, как нарушение сна, акроцианоз, нарушения ритма (брадикардия, АВ-блокада), гипотензия, гипогликемия, что коррелируют с данными литературы [25]. Хорошая переносимость и относительная редкость побочных эффектов отличают РР от других агентов, применяемых при лечении сосудистых опухолей [17, 26].

В литературе также описаны немногочисленные случаи успешного лечения СКМ с использованием многокомпонентной ХТ: комбинация винкристина $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$, актиномицин D $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ и метотрексат $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ – каждые 3 недели [22]; винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ – 1-й день, циклофосфан $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ дни 1–3, актиномицин D $500 \text{ мкг}/\text{м}^2$ дни 1–4 [23]. На основании данного пилотного исследования, проведенного на небольшом количестве пациентов, была также показана эффективность МТ, которая позволила у большинства пациентов достичь SD в виде уменьшения геморрагического синдрома и сокращения размеров опухоли, а у некоторых пациентов получить частичный и даже полный ответ на терапию. В настоящее время не представляется возможным определить предикторы ответа на МТ.

Схожесть гистологической картины КГЭ/ПА с саркомой Капоши позволила выбрать в качестве терапии 3-й линии препарат Келикс, рекомендованный для лечения пациентов с саркомой Капоши. Келикс представляет собой пегилированную липосомальную форму доксорубина гидрохлорида, длительно циркулирующую в крови. Доксорубин становится биодоступным после трансудации липосом через дефекты кровеносных сосудов опухоли и их попадания в ткани, чему способствует малый размер липосом (рис. 7). Препарат относится к ингибиторам топоизомеразы II. Полагают, что цитотоксический эффект обусловлен его способностью инги-

бировать синтез ДНК, РНК и белков путем внедрения доксорубина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК (интеркаляция), что препятствует разворачиванию спирали для последующей репликации.

ЛПД показал свою эффективность у всех пациентов (один пациент из 10 – Сок.Д., получил терапию, находясь в терминальной стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что должно учитываться при анализе эффективности).

При проведении терапии ЛФД ни у одного пациента не была выявлена острая форма кардиотоксичности (нарушение ритма, острая сердечная недостаточность). Однако у всех пациентов отмечена местная реакция при введении первых 2–3 доз препарата, которая проявлялась выраженным местным отеком, нарастанием геморрагического и болевого синдрома. Местная реакция не являлась противопоказанием к продолжению терапии.

Таким образом, в настоящее время из 15 пациентов живы 14 (94%) и у всех сохраняется CR, один ребенок умер (6%).

Безусловно, на основании данного исследования, проведенного на относительно небольшом количестве пациентов, сделать достоверные выводы и дать однозначные рекомендации не представляется возможным, тем не менее, хотелось бы отметить, что клиническое течение СКМ может быть весьма вариабельным. Агрессивность течения, а также ответ на ту или иную терапию (РР, МТ, ЛФД) во многом определяются размерами сосудистого образования. На этот факт указывают также данные литературы [10, 15].

Скорее всего, показатели гемограммы и коагулограммы не являются стратифицирующими. Учитывая данный факт, можно попытаться выделить 2 группы пациентов:

- пациенты стандартной группы риска: опухоль ограничена одним сегментом конечности или участком туловища без вовлечения внутренних органов;
- пациенты высокой группы риска: распространенная опухоль, затрагивающая всю конечность или туловище с прорастанием во внутренние органы/полости/кости с/или без нарушения функции органов, в частности, медиастинальная, ретроперитонеальная локализация.

Возможно, данное разделение позволит определить тактику стартовой терапии и своевременно назначить ХТ.

Заключение

Внедрение в практику новых эффективных препаратов и схем терапии пациентов, правильное определение тактики ведения детей с СКМ позволят значительно сократить смертность и инвалидизацию пациентов, увеличат выживаемость и повысят качество жизни.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось без спонсорской поддержки.

1. Kelly M. Kasabach–Merritt phenomenon. *Pediatr. Clin. North Am.* 2010; 57 (5): 1085–1089.
2. Tlougan BE, Lee MT, Drolet BA, Frieden IJ, Adams DM, Garzon MC. Medical management of tumors associated with Kasabach–Merritt phenomenon: an expert survey. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 35 (8): 618–622.
3. Hermans DJ, van Beynum IM, van der Vijver RJ, Kool LJ, de Blaauw I, van der Vleuten CJ. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach–Merritt syndrome: a new indication for propranolol treatment. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33 (4): e171–173.
4. Hall GW. Kasabach–Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br. J. Haematol.* 2001; 112 (4): 851–862.
5. Wang P, Zhou W, Tao L, Zhao N, Chen XW. Clinical analysis of Kasabach–Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 146.
6. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, Alomari AI, Fishman SJ, Mulliken JB, Trenor CC. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach–Merritt phenomenon in 107 referrals. *J. Pediatr.* 2013; 162 (1): 142–147.
7. Drolet BA, Trenor CC, Brandao LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R, Garzon MC, Hammil AM, Johnson XM, Tlougan B, Blei F, David M, Elluru R, Frieden IJ, Friedlander SF, Jacobs I, Jensen JK, King DM, Lee MT, Nelson S, Patel M, Pope E, Powell J, Seefeldt M, Siegel DH, Kelly M, Adams DM. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J. Pediatr.* 2013; 163 (1): 285–291.
8. Fernandez Y, Bernabeu-Wittel M, Garcia-Morillo JS. Kaposiform hemangioendothelioma. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20 (2): 106–113.
9. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. *Am. J. Dis. Child.* 1940; 59: 1063–1079.
10. Gupta A, Kozakewich H. Histopathology of vascular anomalies. *Clin. Plast. Surg.* 2011; 38 (1): 31–44.
11. Aboutalebi A, Jessup CJ, North PE, Mihm MC. Histopathology of vascular anomalies. *Facial Plast. Surg.* 2012; 28 (6): 545–553.
12. Kazlouskaya V, Lytvynenko B, Blochin E. Tufted hemangioma: clinical case and literature review. *Dermatol. Pract. Concept.* 2014; 4 (2): 33–35.
13. Leaute-Labrese C, Sans-Martin V. Hemangiome infantile. *Presse Medicale. Angiomes et angiomatoses.* 2010; 39 (4): 499–510.
14. Fernandez-Pineda I, Lopez-Gutierrez JC, Chocarro G, Bernabeu-Wittel J, Ramirez-Villar GL. Long-term outcome of vincristine-aspirin-ticlopidine (VAT) therapy for vascular tumors associated with Kasabach–Merritt phenomenon. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013; 60 (9): 1478–1481.
15. Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, Garzon M, Oranje A, de Laat PC, Madern GC, Gonzalez F, Frangoul H, Le Moine P, Prose NS, Adams DM. Kasabach–Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24 (6): 459–462.
16. Kai L, Wang Z, Yao W, Dong K, Xiao X. Sirolimus, a promising treatment for refractory Kaposiform hemangioendothelioma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014; 140 (3): 471–476.
17. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96 (9): 890–893.
18. Blei F. Medical management of vascular anomalies. *Facial Plast. Surg.* 2012; 28 (6): 575–583.
19. Greenberger S, Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold. Spring Harb. Perspect. Med.* 2011; 1 (1): a006460.
20. Wang Z, Li K, Dong K, Xiao X, Zheng S. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach–Merritt phenomenon. *Pediatr. Blood Cancer.* 2014; 61 (8): 1518–1519.
21. Choeyprasert W, Natesirinilkul R, Charoenkwan P. Successful treatment of mild pediatric Kasabach–Merritt phenomenon with propranolol monotherapy. *Case Rep. Hematol.* 2014; 2014: 364693.
22. Hauer J, Graubner U, Konstantopoulos N, Schmidt S, Pfluger T, Schmid I. Effective Treatment of Kaposiform Hemangioendotheliomas associated with Kasabach–Merritt Phenomenon Using Four-Drug Regime. *Pediatr. Blood Cancer.* 2007; 49: 852–872.
23. Hu B, Lachman R, Philips J, Peng SK, Sieger L. Kasabach–Merritt Syndrome-associated Kaposiform Hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; 20 (6): 567–569.
24. Chiu YE, Drolet BA, Blei F, Carcao M, Fangusaro J, Kelly ME, Krol A, Lofger S, Macini AJ, Metry DW, Recht M, Silverman RA, Tom WL, Pope E. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach–Merritt phenomenon. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012; 59 (5): 934–938.
25. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr. Dermatol.* 2013; 30 (2): 182–191.
26. Fette A. Propranolol in use for treatment of complex infant hemangiomas: literature review regarding current guidelines for preassessment and standards of care before initiation of therapy. *Scientific World Journal.* 2013; 2013: 850193.

РЕФЕРАТЫ

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ, ГРУППОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Увеличение доли родов путем кесарева сечения во всем мире позволяет оценить долгосрочную заболеваемость детей. В ретроспективном когортном исследовании авторы оценивают, влияет ли кесарево сечение на развитие злокачественных новообразований. Выявлена связь кесарева сечения с острой лимфобластным лейкозом у детей, что требует осто-

рожности в рекомендации кесарева сечения в случаях отсутствия медицинских показаний.

Shirley Greenbaum, Eyal Sheiner, Tamar Wainstock, Idit Segal, Miriam Ben-Harush, Ruslan Sergienko, Asnat Walfisch. *The Journal of Pediatrics.* 2018; 197: 292–296.