

5. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics* 2008; 122: 360–367.

6. Bonini FK, Bellodi FS, Souza EM. Propranolol treatment for hemangioma of infancy. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86: 763–766.

7. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 2357–2364.

8. Sans V, delaRoque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009; 124: 423–431.

9. Pandey AL, Gangopadhyay AN, Gopal SC, Kumar V, Sharma SP, Gupta DK, Sinha CK. Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma – a developing country's perspective. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44: 688–694.

10. Erbay A, Sarioluglu F, Malbora B, Yildirim SV, Varan B, Tarcan A, Gülcen H, Demir S, Derbent M, Uslu N, Abbasoğlu A. Propranolol for infantile haemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birthweight infants. *Turk. J. Pediatr.* 2010; 52: 450–456.

11. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2649–2651.

12. Goswamy J, Rothera MP, Bruce IA. Failure of propranolol in the treatment of childhood haemangiomas of the head and neck. *J. Laryngol. Otol.* 2011; 125: 1164–1172.

13. Jin YB, Lin XX, Ye XX, Chen H, Ma G, Jiang CH, Da C, Chen XD, Hu XJ. A prospective study of propranolol as first-line treatment for problematic infantile hemangioma in China. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2011; 27: 170–173.

14. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, Mancini AJ, Puttgen KB, Dohil M, Fischer G, Powell J, Cohen B, Ben Amitai

D. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28: 94–98.

15. Поляев Ю.А., Постников С.С., Мильников А.А., Гарбузов Р.В., Нарбуттов А.Г., Шимановский Н.Л. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола. *Международный медицинский журнал.* 2012; 2: 94–103.

16. Morioka N, Sugimoto T, Tokuhara M, Dohi T, Nakata Y. Noradrenaline induces clock gene Per1 mRNA expression in C6 glioma cells through beta(2)-adrenergic receptor coupled with protein kinase A – cAMP response element binding protein (PKA-CREB) and Src-tyrosine kinase – glycogen synthase kinase-3beta (Src-GSK-3beta). *J. Pharmacol. Sci.* 2010; 113: 234–245.

17. Chrzanowska-Wodnicka M, Kraus AE, Gale D, White GC, Vansluys J. Defective angiogenesis, endothelial migration, proliferation, and MAPK signaling in Rap1b-deficient mice. *Blood.* 2008; 111: 2647–2656.

18. Zhong S, Yang G, Xia C, Duanlian Z, Shan S. Expression of matrix metalloproteinase and its tissue inhibitor in haemangioma. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2009; 29: 614–619.

19. Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K, Moumdjian R, Béliveau R. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Pharmacol. Res.* 2009; 60: 438–445.

20. Jadhav U, Chigurupati S, Lakka SS, Mohanam S. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces in vitro invasion and angiogenesis in human microvascular endothelial cells. *Int. J. Oncol.* 2004; 25: 1407–1414.

21. Garin EH, Araya CE. Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009; 21: 600–604.

22. Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J. Emerg. Med.* 2004; 26: 309–314.

23. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. *Pediatr. Dermatol.* 2009; 26: 610–614.

© Хачатрян Л.А., 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-109-115
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-109-115>

Л.А. Хачатрян

ПЕРВЫЙ ОПЫТ МОНОТЕРАПИИ ПРОПРАНОЛОЛОМ СИНДРОМА КАЗАБАХА–МЕРРИТТ У ДЕТЕЙ

ФГБУ Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии
им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ



Синдром Казабаха–Мерритт (СКМ) – жизнеугрожающее состояние (летальность составляет 30%), характеризующееся наличием сосудистой опухоли, коагулопатии и тромбоцитопении потребления. СКМ ассоциирован с капишиформной гемангиоэндотелиомой (КГЭ) и «пучковой» ангиомой (ПА) или «tufted»-ангиомой. В настоящее время нет универсально эффективных методов лечения. В качестве одного из потенциальных терапевтических агентов рассматривается неселективный β-блокатор – пропранолол, в основе действия которого – вазоконстрикция и подавление ангиогенеза. Настоящее исследование проведено с целью предварительной

Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна – к.м.н., врач-гематолог, зав. боксированным отделением гематологии/онкологии ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

Адрес: Россия, 117997, г. Москва,

ул. Саморы Машела, 1

Тел.: (495) 287-6592, доб. 7131,

E-mail: lili.2510@yandex.ru

Статья поступила 22.03.17,

принята к печати 26.06.17.

Contact Information:

Khachatryan Lili Albertovna – MD., hematologist, Head of Box Department of Hematology/Oncology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev

Address: Russia, 117997, Moscow,

Samora Mashel str., 1

Tel.: (495) 287-6592, доб. 7131,

E-mail: lili.2510@yandex.ru

Received on Mar. 22, 2017,

submitted for publication on Jun. 26, 2017.

оценки эффективности и безопасности монотерапии пропранололом СКМ у детей. Терапию пропранололом получили 3 пациента с СКМ в возрасте до 1 года (сосудистые образования не затрагивали висцеральные органы и не прорастали в полости; сопровождались тяжелой тромбоцитопенией и коагулопатией потребления). Ответ на терапию оценивали через 12 месяцев от начала лечения по клинико-лабораторным данным: размеры опухоли, выраженность и наличие геморрагического синдрома, количество тромбоцитов, фибриногена и Д-димера. У всех пациентов отмечено достижение клинико-лабораторной ремиссии через 12 месяцев от начала терапии. Пропранолол показал высокую эффективность, безопасность и простоту в использовании по сравнению с общепринятой терапией СКМ у детей.

Ключевые слова: синдром Казабаха–Мерритт, капошиформная гемангиоэндотелиома, «пучковая» ангиома, тромбоцитопения, коагулопатия потребления, пропранолол.

Цит.: Л.А. Хачатрян. Первый опыт монотерапии пропранололом синдрома Казабаха–Мерритт у детей. *Педиатрия*. 2017; 96 (4): 109–115.

L.A. Khachatryan

THE FIRST EXPERIENCE OF MONOTHERAPY WITH PROPRANOLOL OF KASABACH–MERRITT SYNDROME IN CHILDREN

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

The Kasabach–Merritt syndrome (KMS) is a life-threatening condition (lethality is 30%), characterized by vascular tumor, coagulopathy and consumption thrombocytopenia. KMS is associated with kaposi form hemangioendothelioma (KGE) and tufted angioma (TA). Currently there are no universally effective treatment methods. A potential therapeutic agent can be the nonselective beta-blocker, propranolol, based on vasoconstriction and angiogenesis suppression. Aim of this study – the preliminary evaluation of efficacy and safety of propranolol KMS monotherapy in children. Propranolol therapy was applied to 3 patients with KMS under 1 year old (vascular formations did not affect visceral organs and did not germinate in the cavity; were accompanied by severe thrombocytopenia and consumption thrombocytopenia). The response to therapy was evaluated 12 months after the start of the treatment, according to clinical and laboratory data: tumor size, severity and presence of hemorrhagic syndrome, number of platelets, fibrinogen and D-dimer. All patients achieved clinical and laboratory remission after 12 months from the therapy start. Propranolol showed high efficacy, safety and ease of use compared with conventional KMS therapy in children.

Keywords: Kasabach–Merritt syndrome, kaposi form hemangioendothelioma, tufted angioma, thrombocytopenia, consumption coagulopathy, propranolol.

Quote: L.A. Khachatryan. The first experience of monotherapy with propranolol of Kasabach–Merritt syndrome in children. *Pediatrics*. 2017; 96 (4): 109–115.

Синдром Казабаха–Мерритт (СКМ) («феномен» Казабаха–Мерритт) – это редкое заболевание (частота встречаемости неизвестна), которое характеризуется сочетанием ангиомы, тромбоцитопении и коагулопатии потребления [1–5]. Дебют СКМ приходится на ранний возраст, до 1 года. Сосудистая опухоль, ассоциированная с развитием данного состояния, присутствует у 50% пациентов с рождения. Мальчики и девочки заболевают с приблизительно одинаковой частотой [1, 6].

Типичной локализацией ангиомы является туловище, конечности, шея, паховые и подмышечные области. Клинически она представляет собой плотную с бугристой поверхностью опухоль с неровными краями красно-багрового цвета, горячую на ощупь. В перифокальных областях отмечается выраженный геморрагический синдром в виде распространенной обильной

петехиальной сыпи и экхимозов. Нередко отмечают локальный отек, гипертрихоз и повышенное потоотделение. У части пациентов выявляется выраженный болевой синдром [7, 8].

Гистологические варианты ангиом – капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ) и «пучковая» ангиома (ПА) – представляют собой сосудистые опухоли, которые с возрастом не регрессируют [1, 7]. Уникальная архитектура сосудов в виде многочисленных извитых капилляров, отходящих непосредственно от крупных сосудов, приводит к созданию турбулентных потоков с активацией тромбоцитов и их агрегацией с образованием многочисленных мелких тромбов и развитию тромбоцитопении и коагулопатии потребления [1]. Несмотря на то, что для данных форм гемангиом нехарактерны отдаленные метастазы, в настоящее время КГЭ и ПА классифицируются как опухоли с промежуточным зло-