

Применение пропранолола в лечении синдрома Казабаха–Мерритт у детей (обзор литературы)

Д.В.Федорова, Л.А.Хачатрян

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Синдром Казабаха–Мерритт (СКМ) – это состояние, характеризующееся наличием сосудистой опухоли, коагулопатии и тромбоцитопении потребления. Нарушения в системе гемостаза приводят к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. СКМ ассоциирован с капошиформной гемангиоэндотелиомой и «пучковой» ангиомой. СКМ характеризуется высокой летальностью до 30%, связанной как с геморрагическими осложнениями, так и с инвазивным ростом опухоли и сдавлением ею жизненно важных структур. Поиск эффективного и безопасного метода лечения СКМ остается насущной проблемой. В последние годы в качестве одного из потенциальных терапевтических агентов рассматривается неселективный бета-блокатор – пропранолол. В качестве возможных механизмов действия рассматриваются вазоконстрикция (в том числе опосредованно подавлением экспрессии эндотелиальной NO-синтетазы), 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 ИЛ-6 (проангиогенный цитокин). Эффективность пропранолола доказана лишь при лечении инфантильных гемангиом.

Ключевые слова: капошиформная гемангиоэндотелиома, коагулопатия потребления, пропранолол, синдром Казабаха–Мерритт

Для цитирования: Федорова Д.В., Хачатрян Л.А. Применение пропранолола в лечении синдрома Казабаха–Мерритт у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(4): 28–33. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-4-28-33

Use of propranolol in management of Kasabach-Merritt syndrome in children (Review of literature)

D.V.Fedorova, L.A.Khachatryan

Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Kasabach-Merritt syndrome (KMS) is a condition characterised by the presence of a vascular tumour, consumptive thrombocytopenia and coagulopathy. An impaired system of haemostasis results in development of disseminated intravascular coagulation syndrome. KMS is associated with Kaposiform haemangioendothelioma and «tufted» angioma. KMS is characterized by high lethality to 30% related to both haemorrhagic complications and invasive growth of tumour and its compression of vital structures. A search for an effective and safe method of management of KMS remains an urgent problem. In the past years, propranolol – a nonselective beta-blocker – is considered as one of potential therapeutic agents. The feasible mechanisms of action are considered to be vasoconstriction (including indirect suppression of expression of endothelial NO synthetase), suppression of VEGF (vascular endothelial growth factor) and bFGF (basic fibroblast growth factor) – induced proliferation of endothelial cells, induction of apoptosis, and also blockage of matrix metalloproteinases (MMPs) and IL-6 (proangiogenic cytokine). The effectiveness of propranolol has been proven only for treatment of infantile haemangiomas.

Key words: Kaposiform haemangioendothelioma, consumptive coagulopathy, propranolol, Kasabach-Merritt syndrome

For citation: Fedorova D.V., Khachatryan L.A. Use of propranolol in management of Kasabach-Merritt syndrome in children. Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatri. (Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology). 2016; 15(4): 28–33. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-4-28-33

Для корреспонденции:

Хачатрян Лили Альбертовна, кандидат медицинских наук, заведующая боксированным отделением гематологии/онкологии института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7131
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Статья поступила 17.05.2016 г., принята к печати 22.12.2016 г.

For correspondence:

Lili A. Khachatryan, PhD in medicine, head of the isolation unit department of haematology/oncology, Institute of Haematology, Immunology and Cell Technologies, Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology

Address: 1, ul. Samory Mashela, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, dob. 7131
E-mail: lili.2510@yandex.ru

The article was received 17.05.2016, accepted for publication 22.12.2016

Синдром Казабаха–Мерритт¹ (СКМ) представляет собой редкое, потенциально жизнеугрожающее состояние, характеризующееся наличием сосудистой опухоли и связанных с ней коагулопатии и тромбоцитопении потребления [1–5]. Нарушения в системе гемостаза при СКМ связаны, по-видимому, с секвестрацией тромбоцитов и факторов свертывания в сосудах опухоли [1]. У части пациентов возможно развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [5].

Впервые данное заболевание было описано американскими педиатрами Хэйгом Казабахом и Катариной Мерритт в 1940 г. у 2-месячного мальчика с инфантильной гемангиомой [6]. Более поздние исследования, однако, продемонстрировали ассоциацию данного состояния с капошиформной гемангиоэндотелиомой (КГЭ) и «пучковой» (англ. «tufted») ангиомой (ПА), но не с инфантильной гемангиомой [1, 7]. Описаны также немногочисленные случаи развития СКМ у пациентов с ангиосаркомами [8, 9].

СКМ характеризуется высокой летальностью (10–30%), связанной как с геморрагическими осложнениями, так и с инвазивным ростом опухоли и сдавлением ею жизненно важных структур [1, 2].

Дебют СКМ приходится на ранний возраст: в абсолютном большинстве случаев диагноз устанавливается в возрасте 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, 10].

Сосудистые опухоли у пациентов с СКМ в большинстве случаев характеризуются крупными размерами и быстрым ростом, часто распространяются на подкожные и глубокие структуры и обладают локальной инвазией [1, 10].

У пациентов с СКМ наблюдается тромбоцитопения, обычно тяжелая, с количеством тромбоцитов менее 50 тыс/мкл, гипофибриногемия, повышенный уровень Д-димера [5, 7]. У значительной части пациентов отмечается микроангиопатическая анемия, обусловленная внутрисосудистым гемолизом, о котором свидетельствуют фрагментация эритроцитов, гипербилирубинемия и повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [1, 4, 7].

Опухоли, ассоциированные с развитием СКМ

Причины, по которым развитие СКМ ассоциируется с наличием именно КГЭ и ПА, в настоящее время не ясны. Одним из возможных объяснений является уникальная архитектура сосудов данных опухолей: в отличие от упорядоченного древовидного ветвления сосудов инфантильной гемангиомы, извитые капилляры КГЭ и ПА отходят непосредственно от крупных сосудов, создавая условия для возникновения турбулентных потоков, приводящих к активации и агрегации тромбоцитов. Аргументом против данной гипотезы является то, что далеко не у всех пациентов с КГЭ и ПА развиваются тромбоцитопения и коагулопатия потребления [1].

КГЭ представляет собой локально агрессивную сосудистую опухоль, способную к инфильтративному росту [11–14].

Клинически КГЭ обычно представляет собой плотную опухоль, с бугристой структурой и неровными краями, лока-

лизованную в коже или мягких тканях. В части случаев отмечается локальные гипертрихоз или повышенное потоотделение. Эпизодически у пациентов с КГЭ отмечаются отек, боль и усиление кожного геморрагического синдрома в области сосудистого образования, провоцируемые локальной травмой, инфекцией или трансфузиями компонентов крови. В литературе описаны случаи спонтанного уменьшения размеров опухоли, однако случаи полного регресса практически не встречаются [7].

Типичной локализацией КГЭ является боковая поверхность шеи, подмышечные и паховые области, туловище и конечности. Также описаны многочисленные случаи глубокой локализации опухоли, включающие кости, средостение и забрюшинное пространство [7, 14].

В большинстве случаев КГЭ представлены единичным очагом, однако известны редкие случаи мультифокальных форм, в частности с вовлечением нескольких костей. Вместе с тем случаи истинного метастатического роста на данный момент не описаны [11, 13].

Согласно данным Croteau и соавт., факторами риска развития СКМ у пациентов с КГЭ являются медиастинальная и ретроперитонеальная локализация опухоли, инфильтрация в мышцы, а также размер опухоли более 5–8 см [10, 15].

Достоверно установить диагноз КГЭ позволяет гистологическое исследование, однако у пациентов с СКМ проведение биопсии часто невозможно из-за риска геморрагических осложнений [5].

На гистологических срезах тканей КГЭ можно видеть узлы и пласты, состоящие их веретенообразных эндотелиальных клеток, выстилающих щелевидные сосуды, и участки с более дифференцированными сосудами типа капилляров. Почти всегда внутри дольковых капилляров можно обнаружить микротромбы или агрегаты тромбоцитов. В части случаев каналы содержат компактные скопления эритроцитов. Клетки опухоли часто содержат гемосидерин. На мембранах веретенообразных эпителиоидных клеток присутствуют не только панэндотелиальный маркер CD31, но и маркеры лимфатических сосудов подопланин, PROX1, D2-40. Ki-67 в большинстве случаев демонстрирует низкий пролиферативный индекс. Клетки опухоли, в отличие от клеток инфантильной гемангиомы, не экспрессируют GLUT1 и Lewis Y антиген [12, 13].

Еще одной опухолью, с которой ассоциировано развитие СКМ, является «пучковая» ангиома (ПА). Согласно одной из существующих точек зрения, ПА является разновидностью КГЭ, отличающейся наименее агрессивным поведением [7, 13]. Развитие СКМ при ПА встречается значительно реже, чем при КГЭ [13]. ПА, как правило, возникают в раннем возрасте и представляют собой растущие лилово-красные пятна и бляшки, расположенные чаще всего на шее, плечах и торсе. Гистологически опухоль представлена рассеянными в дерме и подкожных тканях округлыми дольками, состоящими из капилляров, образованных эндотелиальными клетками и перицитами. Эндотелиальные клетки опухоли экспрессируют CD31, CD34 и, фокально, подопланин, но не экспрессируют GLUT1 и Lewis Y антиген. В некоторых случаях опухоли, клинически относимые к пучковым

¹В англоязычной литературе также используется термин «феномен Казабаха–Мерритт».

ангиомам, гистологически неотличимы от КГЭ и демонстрируют наличие микротромбов, депозитов гемосидерина и реактивной стромы [12, 13, 16].

Лечение синдрома Казабаха–Мерритт

Лечение синдрома СКМ складывается из куративной терапии, направленной на устранение сосудистой опухоли, и сопроводительной терапии, призванной корригировать нарушения гемостаза [1]. Для лечения КГЭ и ПА в настоящее время предложено несколько терапевтических подходов, однако ни один из них не является универсально эффективным. Хотя хирургическое удаление опухоли приводит к немедленной нормализации показателей гемостаза и числа тромбоцитов, применение его редко бывает возможным из-за больших размеров опухоли и инфильтративного роста сосудистых образований, ассоциированных с развитием СКМ [7]. Иногда успешной оказывается эмболизация опухолевых сосудов в сочетании с хирургическим или консервативным лечением. Консервативная тактика подразумевает использование глюкокортикостероидов, альфа-интерферона, винкристина, циклофосфида, рапамицина и других химиотерапевтических агентов в виде монотерапии или в комбинации. Наиболее часто в качестве терапии первой линии используются глюкокортикостероиды (ГКС). Применение ГКС возможно в виде монотерапии или в комбинации с винкристином [1, 2, 7]. Монотерапия ГКС приводит к улучшению гематологических параметров менее чем в 30% и не оказывает существенного влияния на размеры опухоли. Применение винкристина продемонстрировало лучшую, однако не универсальную эффективность в ряде исследований [1, 17–19]. Глюкокортикостероиды и винкрисин, наиболее часто применяемые для лечения СКМ, не являются универсально эффективными агентами и вместе с тем обладают рядом тяжелых побочных эффектов [19]. Применение ГКС, особенно в высоких дозах, ассоциируется с развитием остеопороза, экзогенного синдрома Кушинга, артериальной гипертензии, иммуносупрессии гипергликемии, нарушений поведения и задержкой физического развития. Основным побочным эффектом винкристина является развитие периферической нейропатии [19–21].

Решение о трансфузии тромбоцитарного концентрата у пациентов с синдромом Казабаха-Мерритт должно приниматься исходя из наличия признаков активного кровотечения, а не тяжести тромбоцитопении самой по себе. Донорские тромбоциты у таких пациентов имеют крайне малое время циркуляции, и, кроме того, в ряде случаев было отмечено, что трансфузии тромбоцитов провоцируют быстрый рост опухоли [5]. Использование ингибиторов фибринолиза позволяет уменьшить зависимость от трансфузий тромбоцитарного концентрата у части пациентов [1]. Антиагреганты, такие как ацетилсалициловая кислота и дипиридамола, иногда используются с целью предотвращения агрегации тромбоцитов в пределах опухоли [22]. Коррекция гипокоагуляции с помощью трансфузий свежезамороженной плазмы и крипреципитата проводится также скорее по клиническим показаниям, чем на основе оценки лабораторных данных. При тяжелой анемии возникает потребность в заместительной терапии эритроцитами [1, 2, 7].

Новая терапевтическая опция

В последние годы в качестве одного из потенциальных терапевтических агентов начал рассматриваться неселективный бета-блокатор пропранолол. Пропранолол долгое время применяется в педиатрической практике для лечения аритмий, артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии, одышечно-цианотических приступов при тетраде Фалло [21, 23, 24].

В 2008 г. Leaute-Labreze и соавт. опубликовали наблюдение, свидетельствующее об эффективности применения пропранолола для лечения инфантильных гемангиом. Первым из описанных пациентов пропранолол был назначен в связи с наличием сопутствующей кардиологической патологии, однако на фоне его применения отмечалось значительное уменьшение гемангиом [25].

В следующие несколько лет применение пропранолола при лечении инфантильных гемангиом неоднократно становилась объектом исследований, подтвердивших эффективность и хорошую переносимость препарата [20, 26–30]. Сокращение размеров опухоли более чем на 50%, по данным разных авторов, наблюдалось в 80–100% случаев [31–34]. Однако в части случаев (12–17%) после прекращения терапии отмечались рецидивы разной степени выраженности (от незначительного усиления окраски до «рикошетного» роста опухоли) [20, 28, 30]. Скорость ответа на терапию пропранололом, по полученным данным, варьировала в широких пределах: от начала приема препарата до появления видимых признаков регресса опухоли проходило от 24 ч до 6 нед [29, 30].

Благодаря длительному применению в кардиологии профиль безопасности и побочные эффекты пропранолола хорошо известны и документированы [21, 23, 24]. К числу наиболее распространенных побочных эффектов препарата относятся брадикардия, гипотензия, провокация бронхоспазма у предрасположенных лиц, периферическая вазоконстрикция, гипогликемия, нарушения сна, кожная сыпь и диарея [23, 24]. К противопоказаниям к применению пропранолола относятся кардиогенный шок, синусовая брадикардия, гипотензия, АВ-блокады II–III степени, сердечная недостаточность, бронхиальная астма и гиперчувствительность к препарату [35].

Метаанализ публикаций, посвященный применению пропранолола для лечения инфантильных гемангиом, выявил наличие нежелательных событий у 371 из 1189 пациентов, получавших пропранолол. Наиболее частыми побочными эффектами были нарушения сна (у 136) и акроцианоз (у 61). Серьезные нежелательные реакции представляли исключительную редкость: 4 случая гипогликемии, 5 случаев гипотензии и 1 случай брадикардии, проявившиеся клинически [28].

Несмотря на то, что пропранолол широко применяется для лечения инфантильных гемангиом, на данный момент отсутствуют общепринятые мировые протоколы данной терапии. Обычной дозой, применяемой при лечении инфантильных гемангиом, является 1–3 мг/кг пропранолола в сутки, разделенные на три приема с интервалом не менее 6 часов. Целевая дозировка достигается постепенной эскалацией, стартовая доза – 0,5–1 мг/кг/сут. Перед началом терапии необходимо физикальное обследование и прицельный сбор анамнеза на предмет патологии сердечно-сосу-

дистой и дыхательной систем, а также проведение ЭКГ. Необходимость рутинного проведения Эхо-КГ и холтеровского мониторирования ЭКГ перед началом терапии, а также дальнейшего мониторинга ЭКГ у каждого пациента признается не всеми авторами [20, 24, 30, 35]. С целью предотвращения эпизодов гипогликемии родители пациентов должны быть предупреждены о недопустимости голодания и необходимости прекращения приема препарата в случае интеркуррентных заболеваний, особенно сопровождающихся нарушениями приема пищи [24, 35]. Продолжительность терапии, по литературным данным, варьирует от 3 до 12 мес. Предпочтительной является постепенная (в течение 2–3 нед) отмена препарата, так как резкое прекращение приема может вызывать «рикошетный» рост опухоли [20, 23].

Механизм действия пропранолола

Механизм действия пропранолола в отношении инфантильных гемангиом в настоящее время точно не известен. В качестве возможных механизмов предложены вазоконстрикция, подавление VEGF²- и bFGF³-индуцированной пролиферации клеток эндотелия, а также индукция апоптоза [22, 36].

Ряд клинических наблюдений свидетельствует о быстром побледнении и размягчении опухоли вскоре после введения первых доз пропранолола. Данный факт позволяет предположить, что эффект пропранолола, по крайней мере, частично обусловлен уменьшением кровотока в сосудах, питающих опухоль, хотя, вероятно, данный механизм не вносит основного вклада в долгосрочный эффект препарата [36]. Dai et al. показали в эксперименте *in vitro*, что пропранолол подавляет экспрессию эндотелиальной NO-синтетазы в ткани инфантильной гемангиомы. Вероятно, снижение экспрессии NO-синтетазы приводит к снижению продукции оксида азота и, как следствие, к вазоконстрикции. Кроме того, оксид азота является мощным эндотелиальным митогеном и стимулятором продукции проангиогенных факторов роста, и потому снижение его выработки может нарушать пролиферацию клеток гемангиомы, внося таким образом вклад в долгосрочное подавление роста опухоли [37].

VEGF является критическим фактором для роста инфантильных гемангиом, и потому весьма вероятным выглядит предположение, что эффект пропранолола опосредован супрессией VEGF. Известна способность норадреналина стимулировать выработку VEGF различными типами клеток, как нормальных, так и злокачественных. Этот эффект норадреналина опосредуется β 1- и β 2-адренорецепторами, которые блокируются пропранололом. Таким образом, пропранолол не влияет на базовый уровень продукции VEGF, но предупреждает стимуляцию его продукции катехоламинами [36]. Lamu et al. в эксперименте на культуре клеток HUVECs (human umbilical vein endothelial cells) продемонстрировали дозозависимое ингибирование пропранололом пролиферации клеток, остановку клеточного цикла в фазе G0/G1. Хемотаксическая подвижность и дифференцировка HUVECs в капиллярноподобные структуры *in vitro* также подавлялись пропранололом. Пропранолол подавлял VEGF-индуциро-

ванное фосфорилирование рецептора VEGFR2, приводя таким образом к ингибированию сигнального пути ERK, задействованного в процессах ангиогенеза [38].

Ангиогенез представляет собой процесс формирования новых сосудов путем ветвления (англ. sprouting) предсуществующих. Мигрировать эндотелиальным клеткам позволяет протеолиз компонентов экстрацеллюлярного матрикса, осуществляемый матриксными металлопротеиназами (MMPs). В эксперименте Thaivalappil и соавт. на модели сосудистой опухоли с использованием клеток эндотелиомы было показано, что ингибирование матриксных металлопротеиназ блокирует рост опухоли. Норадреналин повышает секрецию MMP-2 и MMP-9 опухолевыми клетками и макрофагами, и этот его эффект может быть заблокирован пропранололом. Thaivalappil и соавт. исследовали спектр экскретируемых с мочой белков у пациентов с инфантильной гемангиомой. Среди более 1000 идентифицированных белков присутствовала и MMP-9. Авторы показали, что экскреция MMP-9 существенно снижается у пациентов, получающих пропранолол [39]. Lamu et al. продемонстрировали способность пропранолола ингибировать VEGF-индуцированную секрецию proMMP-2 в культуре клеток HUVECs [38]. Помимо MMPs, пропранолол, возможно, влияет на ангиогенез посредством супрессии еще одного проангиогенного цитокина – ИЛ-6, продукция которого также стимулируется катехоламинами [36].

В тканях инфантильной гемангиомы клетки новых сосудов формируются из эндотелиальных стволовых клеток. Еще одним возможным механизмом действия пропранолола служит подавление дифференцировки стволовых клеток гемангиомы в эндотелиоциты или перициты, что «переключает» стадию развития гемангиомы с пролиферативной в инволютивную [22, 36].

Необходимо однако подчеркнуть, что на данный момент предложенные механизмы действия пропранолола остаются гипотетическими и ждут дальнейшей проверки на экспериментальных моделях [36].

Опыт применения пропранолола для лечения СКМ

Hermans и соавт. описали опыт успешного применения комбинации винкристина и пропранолола у 1,5-месячного мальчика с капошиформной гемангиоэндотелиомой и синдромом Казабаха–Мерритт. Нормализация количества тромбоцитов в гемограмме и драматическое уменьшение размеров образования было достигнуто к 10-му дню терапии (10 дней применения пропранолола в дозе 2 мг/кг/сут, введения винкристина на 2-й и 9-й дни в дозе 1,5 мг/м²). Всего было проведено 4 введения винкристина, терапия пропранололом продолжалась 14 мес, на фоне чего повторного роста опухоли или нарушений в гемограмме и коагулограмме не отмечалось. Данный случай не позволяет адекватно оценивать эффективность пропранолола самого по себе. Вместе с тем необходимо отметить, что по литературным данным при монотерапии винкристином требуется более продолжительное использование препарата (в среднем около 20 введений) [3].

²VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor).

³bFGF – основной фактор роста фибробластов (англ. basic fibroblast growth factor).

В 2012 г. Chiu et al. опубликовали опыт использования пропранолола в группе из 11 пациентов с КГЭ и ПА (у 6 пациентов имели место проявления синдрома Казабаха-Мерритт). 8 пациентов получали пропранолол в качестве монотерапии (для 7 из них пропранолол являлся препаратом первой линии, один ранее получил курс преднизолона), еще у троих пациентов терапия пропранололом сочеталась с применением преднизолона или преднизолона и винкристина [40].

Из 8 пациентов, получавших пропранолол в качестве монотерапии, ответ на лечение был достигнут в трех случаях (в первом – частичный ответ при использовании низких доз и драматическое улучшение при увеличении дозировки до 3 мг/кг/сут, во втором и третьем – частичный ответ на дозу 2 мг/кг/сут). В остальных пяти случаях терапия пропранололом была прервана в связи с неэффективностью (максимальная длительность лечения составила 1 мес), у трех пациентов впоследствии был получен хороший ответ на комбинацию винкристина и преднизолона, у одного – частичный ответ на аспирин [40].

Среди троих пациентов, получавших пропранолол в составе комбинированной терапии, лечение оказалось эффективным в одном случае (ответ был достигнут на терапии пропранололом в дозе 2 мг/кг/сут и преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут, впоследствии преднизолон был отменен, и пациент получал пропранолол в качестве монотерапии еще несколько месяцев). У двух других пациентов ответа на комбинацию пропранолола, преднизолона и винкристина получено не было (позже у одного из пациентов удалось добиться частичного ответа при применении сиролимуса) [40].

Таким образом, эффект от терапии пропранололом наблюдался только у 4 из 11 пациентов [40].

Опыт применения пропранолола еще у троих пациентов с синдромом Казабаха-Мерритт был описан в 2014 г. Wang et al. У одного из них хороший ответ был получен на комбинацию пропранолола (в дозе 1 мг/кг/сут), преднизолона и винкристина, впоследствии опухоль была окончательно удалена хирургическим путем. У двух других применение пропранолола в качестве монотерапии в дозе 2 мг/кг/сут (продолжительность 3 и 6 нед соответственно) не увенчалось успехом. Впоследствии у обоих пациентов удалось добиться хорошего ответа (с помощью применения сиролимуса в первом случае и альфа-интерферона – во втором) [41].

Choeprasert et al. описали опыт успешного применения монотерапии пропранололом у полуторамесячного ребенка с сосудистой опухолью височной области, умеренной тромбоцитопенией ($55 \times 10^9/\text{л}$) и незначительной гипофибриногенемией (1,1 г/л). Необходимо отметить, что биопсия новообразования не проводилась, и диагноз КГЭ был выставлен на основании клиники и данных КТ-ангиографии. К пятому дню терапии пропранололом сосудистое образование стало более мягким и бледным, к 10-му дню была отмечена нормализация количества тромбоцитов в гемограмме и концентрации фибриногена. Терапия пропранололом продолжалась в течение 8 месяцев, на фоне чего был достигнут практически полный регресс сосудистого новообразования. К моменту публикации ребенок в течение 6 мес находился в полной гематологической ремиссии после отмены пропранолола, повторного роста опухоли не отмечалось [42].

Заключение

Хорошая переносимость и относительная редкость побочных эффектов отличают пропранолол от других агентов, применяемых при лечении сосудистых опухолей (ГКС, винкристина, ИФН) [21, 22, 35]. Привлекательный профиль безопасности и успехи, достигнутые в лечении инфантильных гемангиом, привели к попыткам ряда исследователей использовать пропранолол (в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами) и для лечения опухолей, ассоциированных с СКМ. К настоящему моменту, однако, опыт применения пропранолола для лечения КГЭ и ПА очень ограничен, и данные об эффективности такой терапии неоднозначны [3].

Литература/References

1. Kelly M. Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Clin North Am.* 2010 Oct;57(5):1085-9. doi: 10.1016/j.pcl.2010.07.006. Epub 2010 Aug 21.
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 Nov;35(8):618-22. doi: 10.1097/MPH.0b013e318298ae9e.
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 May;33(4):e171-3. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182152e4e.
4. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(4):851-62.
5. Wang P, Zhou W, Tao L, Zhao N, Chen XW. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr.* 2014 Jun 11;14:146. doi: 10.1186/1471-2431-14-146.
6. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. *Am J Dis Child.* 1940;59:1063-79.
7. Drolet BA, Trenor CC 3rd, Brandão LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr.* 2013 Jul;163(1):285-91. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.080.
8. Grellety T, Italiano A. Angiosarcoma associated with a Kasabach-Merritt syndrome: report of two cases treated with paclitaxel. *Future Oncol.* 2013 Sep;9(9):1397-9. doi: 10.2217/fon.13.109.
9. Tan SM, Tay YK, Liu TT, Mancor K. Cutaneous angiosarcoma associated with the Kasabach-Merritt syndrome. *Ann Acad Med Singapore.* 2010 Dec;39(12):941-2.
10. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, Alomari AI, Fishman SJ, Mulliken JB, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr.* 2013 Jan;162(1):142-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.044. Epub 2012 Aug 4.
11. Kollipara R, Dinneen L, Rentas KE, Saettele MR, Patel SA, Rivard DC, et al. Current classification and terminology of pediatric vascular anomalies. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Nov;201(5):1124-35. doi: 10.2214/AJR.12.10517.
12. Gupta A, Kozakewich H. Histopathology of vascular anomalies. *Clin Plast Surg.* 2011 Jan;38(1):31-44. doi: 10.1016/j.cps.2010.08.007.
13. Aboutaleb A, Jessup CJ, North PE, Mihm MC Jr. Histopathology of vascular anomalies. *Facial Plast Surg.* 2012 Dec;28(6):545-53. doi: 10.1055/s-0032-1329929. Epub 2012 Nov 27.
14. Fernández Y, Bernabeu-Wittel M, García-Morillo JS. Kaposiform hemangioendothelioma. *Eur J Intern Med.* 2009 Mar;20(2):106-13. doi: 10.1016/j.ejim.2008.06.008. Epub 2008 Aug 15.
15. Hochman M. Management of vascular tumors. *Facial Plast Surg.* 2012 Dec;28(6):584-9. doi: 10.1055/s-0032-1329933. Epub 2012 Nov 27.

16. Kazlouskaya V, Lytvynenko B, Blochin E. Tufted hemangioma: clinical case and literature review. *Dermatol Pract Concept*. 2014 Apr 30;4(2):33-5. doi: 10.5826/dpc.0402a06. eCollection 2014.
17. 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 Sep;60(9):1478-81. doi: 10.1002/pbc.24543. Epub 2013 Apr 22.
18. Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, Garzon M, Lee M, Oranje A, et al. Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Aug-Sep;24(6):459-62.
19. Kai L, Wang Z, Yao W, Dong K, Xiao X. Sirolimus, a promising treatment for refractory Kaposiform hemangioendothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Mar;140(3):471-6. doi: 10.1007/s00432-013-1549-3. Epub 2014 Jan 25.
20. Vlastarakos PV, Papacharalampous GX, Chrysostomou M, Tavoulari EF, Delidis A, Protopapas D, et al. Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012 Aug;32(4):213-21.
21. 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. *ScientificWorldJournal*. 2013 May 20;2013:850193. doi: 10.1155/2013/850193. Print 2013.
22. Blei F. Medical management of vascular anomalies. *Facial Plast Surg*. 2012 Dec;28(6):575-83. doi: 10.1055/s-0032-1329932. Epub 2012 Nov 27.
23. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child*. 2011 Sep;96(9):890-3. doi: 10.1136/adc.2010.208884. Epub 2011 May 28.
24. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):128-40. doi: 10.1542/peds.2012-1691. Epub 2012 Dec 24.
25. 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 Jun 12;358(24):2649-51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
26. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e259-66. doi: 10.1542/peds.2010-0029. Epub 2011 Jul 25.
27. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Mar;131(3):601-13. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827c6fab.
28. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2013 Mar-Apr;30(2):182-91. doi: 10.1111/pde.12089. Epub 2013 Feb 14.
29. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Apr;75(4):455-60. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.01.028. Epub 2011 Feb 17.
30. Spiteri Cornish K, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma—a systematic review. *Eye (Lond)*. 2011 Oct;25(10):1277-83. doi: 10.1038/eye.2011.164. Epub 2011 Jul 8.
31. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol*. 2011 Nov-Dec;28(6):649-54. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01551.x. Epub 2011 Oct 13.
32. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011 Dec;147(12):1371-6. doi: 10.1001/archdermatol.2011.203. Epub 2011 Aug 15.
33. Talaat AA, Elbasiouny MS, Elgendy DS, Elwakil TF. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations. *J Pediatr Surg*. 2012 Apr;47(4):707-14. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.058.
34. Zaher H, Rasheed H, Hegazy RA, Hegazy RA, Abdelhalim DM, Gawdat HI. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol*. 2011 Jul-Aug;21(4):558-63. doi: 10.1684/ejd.2011.1372.
35. Biesbroeck L, Brandling-Bennett HA. Propranolol for infantile haemangiomas: review of report of a consensus conference. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014 Jun;99(3):95-7. doi: 10.1136/archdischild-2013-305027. Epub 2013 Nov 15.
36. Greenberger S, Bischoff J. Infantile hemangioma—mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006460. doi: 10.1101/cshperspect.a006460.
37. Dai Y, Hou F, Buckmiller L, Fan CY, Saad A, Suen J, et al. Decreased eNOS protein expression in involuting and propranolol-treated hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Feb;138(2):177-82. doi: 10.1001/archoto.2011.1096.
38. Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S, Béliveau R. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol*. 2010 Nov-Dec;53(5-6):200-8. doi: 10.1016/j.vph.2010.08.002. Epub 2010 Aug 20.
39. Thaivalappil S, Bauman N, Saieg A, Movius E, Brown KJ, Preciado D. Propranolol-mediated attenuation of MMP-9 excretion in infants with hemangiomas. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Oct;139(10):1026-31. doi: 10.1001/jamaoto.2013.4773.
40. Chiu YE, Drolet BA, Blei F, Carcao M, Fangusaro J, Kelly ME, et al. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Nov;59(5):934-8. doi: 10.1002/pbc.24103. Epub 2012 Feb 2.
41. 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 Aug;61(8):1518-9. doi: 10.1002/pbc.24957. Epub 2014 Jan 30.
42. Choeprasert W, Natesirinilkul R, Charoenkwan P. Successful treatment of mild pediatric kasabach-merritt phenomenon with propranolol monotherapy. *Case Rep Hematol*. 2014;2014:364693. doi: 10.1155/2014/364693. Epub 2014 May 22.

Информация о соавторе:

Федорова Дарья Викторовна, младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 1033
 E-mail: darya.v.fedorova@gmail.com

Information about co-author:

Darya V. Fedorova, junior research fellow at the department of optimization of treatment of haematological diseases, Institute of Haematology, Immunology and Cell Technologies, Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology
 Address: 1, ul. Samory Mashela, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 287-6570, доб. 1033
 E-mail: darya.v.fedorova@gmail.com