

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 19.07.2021  
Принята к печати 09.08.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-74-91

# Капошиформная гемангиоэндотелиома/синдром Казабаха–Мерритт: клинико- лабораторная характеристика. Анализ клинических случаев

Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая, А.Н. Ремизов, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

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

## Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна,  
канд. мед. наук, заведующая  
боксированным отделением гематологии/  
онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ) – это редкая, как правило, врожденная сосудистая опухоль. Гистологически напоминает саркому Капоши, но этиологически она не ассоциирована с вирусом герпеса 8-го типа. КГЭ относится к опухолям промежуточной степени злокачественности. Самым грозным и тяжелым осложнением является присоединение тромбоцитопении и коагулопатии потребления, т. е. развитие синдрома/феномена Казабаха–Мерритт (СКМ), который и определяет высокую летальность (до 30%) при данном гистологическом варианте. Частота встречаемости СКМ неизвестна. Пациенты с КГЭ/СКМ имеют четкие клинические и лабораторные характеристики, которые в большинстве случаев позволяют поставить диагноз, не подтверждая его гистологически. За 7-милетний период наблюдения в нашем Центре были зарегистрированы 32 пациента с КГЭ, у 90,6% она осложнилась развитием СКМ. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. У большинства пациентов (72%) опухоль выявлялась с рождения, в половине случаев (59%) гематологические осложнения диагностировались одновременно с выявлением опухоли. К частым локальным осложнениям относятся контрактуры суставов, деструкция костной ткани, прорастание в соседние органы. У половины пациентов отмечались также изменения со стороны сердца: от малой патологии до врожденных пороков. Кроме того, выявлялся ряд клинико-инструментальных изменений, связанных с перегрузкой объемом: увеличение размеров печени, гипертрофия миокарда. Несмотря на наличие четких клинико-лабораторных характеристик СКМ, некоторые случаи требуют проведения дифференциального диагноза с другими сосудистыми аномалиями, сопровождающимися тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, а именно с врожденными гемангиомами (rapidly involuting congenital hemangioma), мультифокальным лимфангиоэндотелиоматозом с тромбоцитопенией, капошиформным лимфангиоматозом, венозными мальформациями. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

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

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 74–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-74-91

## Kaposiform hemangioendothelioma/Kasabach–Merritt syndrome. Clinical and laboratory characteristics. Analysis of clinical cases

L.A. Khachatryan, I.S. Kletskaia, A.N. Remizov, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

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

## Correspondence:

Lili A. Khachatryan,  
cand. med. sci., Head of Box Department  
of Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology, Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is a rare, usually congenital vascular tumor. It resembles Kaposi sarcoma histologically, but etiologically it is not associated with herpes simplex virus type 8. KHE refers to tumors of intermediate malignancy degree. The most severe complication is the addition of thrombocytopenia and consumption coagulopathy, i.e. development of the Kasabach–Merritt syndrome/phenomenon (KMS), which determines the high mortality rate (up to 30%) in this histological variant. The frequency of occurrence of KMS is unknown. Over Patients with KHE/KMS have clear clinical and laboratory characteristics, which in most cases allow make to diagnose without histological confirmation. Over 7-year follow-up period 32 patients with KHE were registered in our center; in 90.6% of cases it was complicated by the development of KMS. The study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. In the most of patients the tumor was detected from birth (84%), in half of the cases (52%) hematological complications were diagnosed simultaneously with the detection of the tumor. Common local complications include joint contractures, destruction of bone tissue, and invasion of neighboring organs. The half of the patients had changes in the heart function: from minor cardiac pathology to congenital defects. In addition, there were clinical and instrumental changes associated with volume overload: an increase in liver size, myocardial hypertrophy. Despite the presence of clear clinical and laboratory characteristics of KMS, some cases require differential diagnosis with other vascular anomalies accompanied by thrombocytopenia and consumption coagulopathy – with congenital hemangiomas (rapidly involuting congenital hemangioma), multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia, kaposiform lymphangiomatosis, venous malformations. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

**Key words:** kaposiform hemangioendothelioma, Kasabach–Merritt syndrome, thrombocytopenia, consumption coagulopathy

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 74–91.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-74-91

**К**апошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ), или гемангиома с «признаками» саркомы Капоши, или капошиобразная младенческая гемангиоэндотелиома, была впервые описана в 1993 г. Zuckerberg и соавт. у новорожденного ребенка с ретроперитонеальной локализацией опухоли [1]. Гистологически эта опухоль напоминала саркому Капоши, но этиологически она не была ассоциирована с вирусом герпеса 8-го типа [2].

В большинстве случаев опухоль носит врожденный характер и выявляется в первые 2 года жизни (в 45% случаях – до 1 года), хотя есть описание редких случаев у взрослых [3–5]. Частота встречаемости составляет приблизительно 0,07 на 100 000 детей в год [6–8].

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения, КГЭ относится к локально агрессивным опухолям с промежуточной степенью злокачественности – новообразование отличается локально инфильтративным ростом, для него не характерны отдаленные метастазы [9].

КГЭ практически всегда сопровождается синдромом (феноменом) Казабаха–Мерритт (СКМ), который придает опухоли еще более агрессивное течение, обуславливая высокую летальность (до 30%), связанную со вторичной тромбоцитопенией и коагулопатией потребления [10, 11].

### Клиническая характеристика опухоли

КГЭ представлена двумя формами – кожной и висцеральной, последняя имеет в основном ретроперитонеальную локализацию.

Клиническая презентация весьма однообразна, если опухоль поражает мягкие ткани (кожная форма). КГЭ – это опухоль, которая представлена не классическим объемным образованием, выступающим над поверхностью кожи, а имеет вид инфильтративного образования, приводящего к общему увеличению пораженного участка тела (рисунки 1). Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Опухоль может иметь самую разнообразную локализацию. По данным литературы, она с одинаковой частотой выявляется на туловище и конечностях (преимущественно проксимальные отделы), однако излюбленной локализацией являются естественные складки (рисунки 2) [12, 13].

КГЭ характеризуется рядом особенностей:

1. Кожа над опухолью – от ярко-красного до багрового цвета; при развитии СКМ отмечается локальный геморрагический синдром, представленный либо в виде участков кровоизлияния (петехии, экхимозы), либо в виде

**Рисунок 1**

А – пациентка Е.К. Гигантская опухоль, циркулярно охватывающая предплечье, область локтевого и лучезапястного суставов; индуративное пропитывание мягких тканей кровью (кровоизлияние в мягкие ткани); Б – пациент А.А. Гигантская опухоль, циркулярно охватывающая бедро с переходом на паховую область с перифокальным геморрагическим синдромом

**Figure 1**

А – patient E.K. A giant tumor circularly covering the forearm, the area of the elbow and wrist joints; indurative blood soaking of soft tissue (soft tissue hemorrhage); Б – patient A.A. Giant tumor circularly covering the thigh with a transition to the groin with perifocal hemorrhagic syndrome



**Рисунок 2**

Клинические проявления (локализация опухоли в области естественных складок)

А – пациент К.А. Подмышечная область; Б – пациент В.Р. Паховая область и бедро

**Figure 2**

Clinical manifestations (tumor localization in the area of natural folds)

А – patient K.A. Axillary area; Б – patient V.R. Groin and thigh



индуративного пропитывания тканей кровью (рисунки 1).

2. Опухоль не имеет очевидных границ, хотя в ряде случаев удается пальпировать четко разграниченные дольки, из которых может состоять патологическое образование.

3. Отмечается выраженный локальный отек.

4. Пораженные ткани достаточно плотные, иногда с бугристой поверхностью.

5. При развитии СКМ практически всегда отмечается выраженный болевой синдром (68,75%). Он обусловлен несколькими факторами: во-первых, возможным сдавлением сосудисто-нервных пучков опухолью, во-вторых, повторяющимися кровоизлияниями как в здоровые ткани, так и в ткань опухоли.

6. Температура кожи над опухолью на 0,5–0,8°C выше температуры окружающих тканей.

7. Может отмечаться локальный гипергидроз (рисунок 3) и гипертрихоз (рисунок 4).

8. Возможно развитие значимого ограничения движений в пораженном участке, особенно если затронуты суставы.

Гематологические изменения при СКМ представлены:

- Тромбоцитопенией, которая имеет выраженный характер (как правило, тромбоциты менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ ) [14, 15]. По данным нашего исследования, у 70% пациентов в дебюте заболевания количе-

ство тромбоцитов было менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитопения обусловлена синдромом потребления (массивное микротромбообразование на «территории» сосудистого образования).

- Анемией смешанного характера [16]. Основной генез – микроангиопатический – механическое разрушение эритроцитов при прохождении через микротромбы в патологически сформированных сосудах опухоли. В мазке крови могут выявляться шизоциты – фрагментированные эритроциты, образующиеся в результате механического повреждения эритроцитов [10, 12, 14]. Определенный вклад в развитие анемии вносят также повторяющиеся эпизоды кровоизлияний в ткань опухоли и/или полости (рисунок 5). У всех пациентов в нашем исследовании отмечалась анемия от легкой степени до тяжелой.

- Коагулопатией потребления и фибринолизом, которые проявляются изменениями двух основных показателей:

- снижением фибрингена (в 100% случаев) вплоть до нулевых значений [17]. В половине случаев

**Рисунок 3**

Клинические проявления. Локальный гипергидроз

**Figure 3**

Clinical manifestations. Local hyperhidrosis



**Рисунок 4**

Клинические проявления. Локальный гипертрихоз

**Figure 4**

Clinical manifestations. Local hypertrichosis



**Рисунок 5**

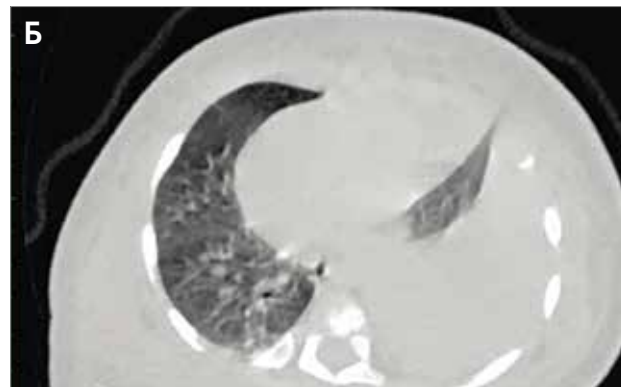
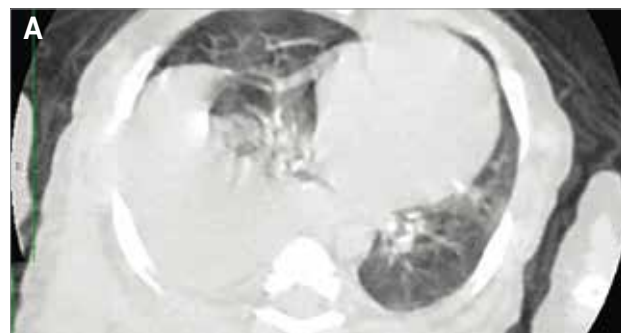
КТ органов грудной клетки, аксиальный срез

А – пациентка А.М. В левой плевральной полости значительное количество жидкости (кровь), компрессионный субателектаз левого легкого; Б – пациентка О.А. В правой плевральной полости значительное количество жидкости (кровь), компрессионный субателектаз правого легкого

**Figure 5**

CT scan of the chest, axial section

А – patient A.M. A significant amount of fluid (blood) in the left pleural cavity, compression subatelectasis of the left lung; Б – patient O.A. There is a significant amount of fluid (blood) in the right pleural cavity, compression subatelectasis of the right lung





в нашей группе пациентов с СКМ инициальный уровень фибриногена был менее 1 г/л;

– повышением продуктов деградации фибрина (Д-димер) более 1000 нг/мл (в 100% случаев).

### Гистологические характеристики опухоли

Гистологически КГЭ представляет собой опухоль дольчатого строения с инфильтративным характером роста, плохо отграниченную от окружающих тканей. Морфологическим субстратом опухоли являются многочисленные дольчатые/нодулярные структуры (рисунк 6), состоящие из компактно расположенных капилляров, очагово содержащих микротромбы, и из эндотелиальных клеток овальной или веретеновидной формы. На периферии долек/нодулей определяются эктазированные тонкостенные сосуды (рисунк 7). В отдельных участках дольки пролабируют в просвет сосуда, придавая ему полулунную или щелевидную форму (рисунк 6). Компоненты опухоли (веретеновидные клетки и капилляры) представлены в разных соотношениях. Веретеновидные клетки могут содержать интрацитоплазматические гиалиновые глобулы. На периферии долек определяется пролиферация лимфатических сосудов. Нередко встречаются депозиты гемосидерина. Цитологическая атипия не выражена, митотическая и пролиферативная активность низкие [18].

### Иммуногистохимические характеристики

В веретеновидных клетках отмечается экспрессия CD31, CD34, подопланина; реакции с антителами к GLUT-1, HHV8 – негативные [19, 20]. Экспрессия CD31 и подопланина определяется в тонкостенных щелевидных сосудах на периферии долек (рисунк 8). Тромбоцитарные микротромбы могут быть выявлены при иммуногистохимическом исследовании к CD61. Уровень пролиферативной активности по Ki-67 в большинстве случаев низкий (в среднем 5–7%).

Дифференциальную диагностику проводят с:

- саркомой Капоши (болезнь Капоши) – исключительно редкий диагноз у грудных детей. В детском возрасте всегда ассоциирован с иммунодефицитными состояниями, как приобретенными, так и врожденными. Для дифференциальной диагностики необходимо проведение биопсии с иммуногистохимическим (или методом полимеразной цепной реакции) выявлением HHV8 в ткани опухоли;
- пучковой ангиомой (ПА, “tufted”-ангиома) – основной дифференциальный диагноз. Термин ПА, или “tufted”-ангиома, был введен W. Jones и M. Orkin в 1989 г. [21], впервые был описан в литературе в 1949 г. под названием: ангиобластома Nakagawa [22]. В настоящее время ПА и КГЭ рассматриваются как опухоли одного спектра, при этом ТА счита-

Рисунок 6

КГЭ (окраска гематоксилином и эозином, × 100)  
Опухоль нодулярного строения с инвазивным ростом в мышечную ткань. Разные по размеру дольки сливаются друг с другом. Определяются дилатированные сосуды, причудливой формы

Figure 6

Kaposiform hemangioendothelioma (hematoxylin and eosin (H&E), × 100)

Multinodular tumor with invasive growth to the striated muscle. Confluent lobules of various size. There are also tortuous dilated vessels

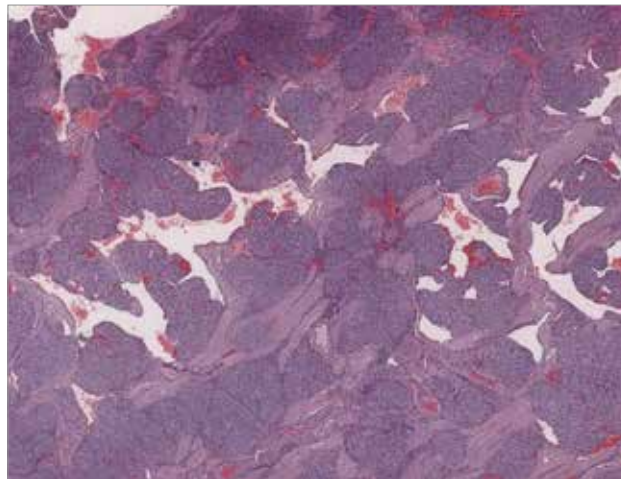


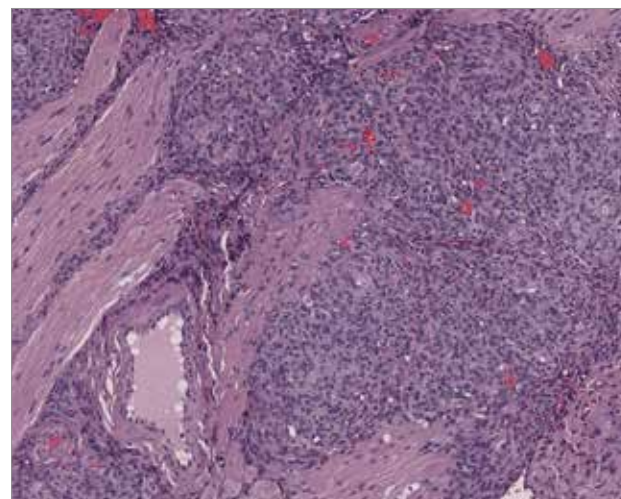
Рисунок 7

КГЭ (окраска гематоксилином и эозином, × 200)  
Нодули образованы мелкими капилляроподобными сосудами, частично заполненными кровью и содержащими микротромбы, и веретеновидными клетками на периферии

Figure 7

Kaposiform hemangioendothelioma (H&E, × 200)

Nodules are composed of small capillary-sized vessels, focally containing blood and microthrombi, and spindle cells at the periphery



ется «малой формой» КГЭ [18]. ПА представлена дискретно расположенными дольками, рассеянными в дерме и подкожной жировой ткани (по типу «пушечных ядер»), построенными из тонкостенных капилляров малого калибра. Как правило, к долькам прилежат эктазированные тонкостенные лимфатические сосуды щелевидной конфигурации. В отличие от КГЭ дольки не имеют тенденции к слиянию, разде-

лены фиброзированной стромой (рисунок 9). На периферии долек могут присутствовать немногочисленные веретенновидные элементы. Иммунофенотип ПА аналогичен таковому при КГЭ [23].

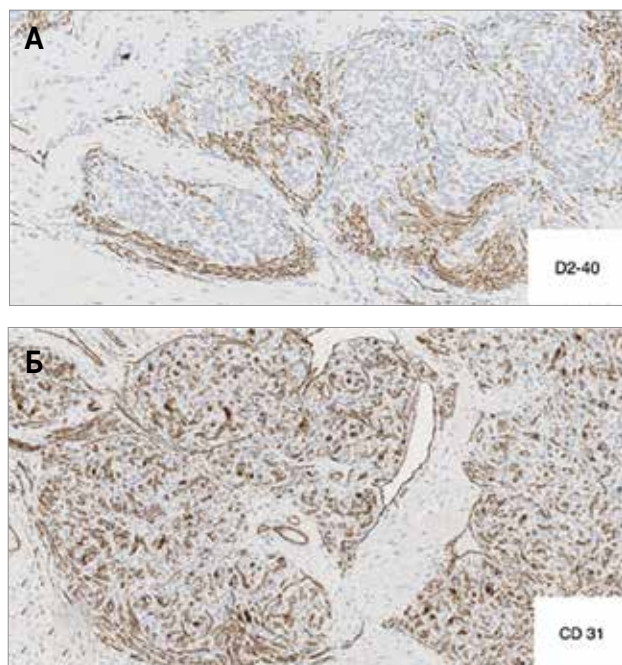
### Прогноз

КГЭ может персистировать неопределенное время и в отличие от инфантильной гемангиомы она не имеет тенденции к спонтанному регрессу [12, 24].

**Рисунок 8**

КГЭ. Иммуногистохимическое исследование: А – экспрессия CD31 в эндотелии сосудов и веретенновидных клетках; Б – патогномоничный для КГЭ паттерн экспрессии подопланина (D2-40) в веретенновидных клетках на периферии долек

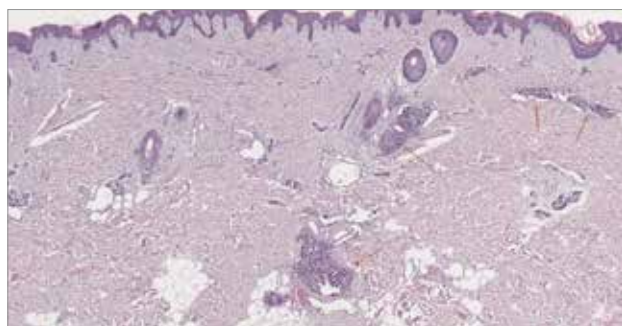
**Figure 8**  
Kaposiform hemangioendothelioma. Immunohistochemistry: A – CD31 expression in the endothelium and in the spindle cells; B – specific for KHE Podoplanin (D2-40) staining pattern in the spindle cell component at the periphery of the lobules



**Рисунок 9**

ПА (окраска гематоксилином и эозином, × 100) Стрелками указаны рассеянные в дерме немногочисленные узелки, окруженные тонкостенными щелевидными сосудами

**Figure 9**  
“Tufted”-angioma (H&E, × 100)  
Arrows – rare lobular structures scattered within the dermis, surrounded with thin-walled slit-like vessels



Прогноз во многом определяется размерами и локализацией опухоли, а также присоединением таких грозных осложнений, как тромбоцитопения и коагулопатия потребления, т. е. развитием СКМ, который наблюдается в 90% случаев КГЭ [10, 11, 14, 25, 26]. Впервые данный синдром был описан в 1940 г. педиатрами Хейгом Казабахом и Катариной Мерритт у 2-месячного мальчика с инфантильной гемангиомой [27]. В течение достаточно длительного времени термин «Синдром Казабаха–Мерритт» применялся при наличии гигантского сосудистого образования, сопровождающегося тромбоцитопенией. Так было до 1997 г., когда Sarkar и соавт. и Enjolras и соавт. было показано, что в основе СКМ лежит не инфантильная гемангиома, а сосудистая опухоль иного гистологического строения – КГЭ/ПА [3, 28].

Частота встречаемости СКМ неизвестна. Дебют заболевания приходится на ранний возраст – в 79% случаев в возрасте до 1 года [29]. Врожденные формы не так редки (до 20–25%), иногда КГЭ диагностируются еще внутриутробно. Martinez и соавт. описан случай внутриутробной гибели плода в результате развития фетоплацентарной анасарки [30]. Сосудистая опухоль, ассоциированная с развитием данного состояния, выявляется у 50% пациентов с рождения. Мальчики и девочки заболевают приблизительно с одинаковой частотой [8, 10].

Показано, что определенные локализации опухоли достоверно чаще ассоциированы с развитием СКМ. Почти все дети с локализацией опухоли в ретроперитонеальном пространстве, а также в средостении развивают СКМ. Кроме того, обнаружена корреляция между размером образования и частотой развития СКМ: площадь поражения 49 см<sup>2</sup> и более предрасполагает к развитию СКМ [29]. Данный факт подтверждается также результатами исследования Gritan и соавт., которые продемонстрировали ассоциацию между увеличивающимися размерами/объемами опухоли и частотой развития СКМ [31].

В целом причины, по которым развитие СКМ связано с КГЭ и ПА, в настоящее время неясны. Эти варианты ангиом с учетом их строения в зарубежной литературе называют «опухолями-ловушками» [32]. Это достаточно точное определение, которое отражает гематологические изменения, присущие данному синдрому: тромбоцитопения и коагулопатия потребления, а также микроангиопатическая анемия. Возможно, в основе патогенеза гематологических изменений лежат особенности строения опухоли:

1. Уникальная архитектура сосудов, представленная многочисленными извитыми капиллярами, отходящими от крупных питающих сосудов, что создает условия для возникновения турбулентного потока крови.



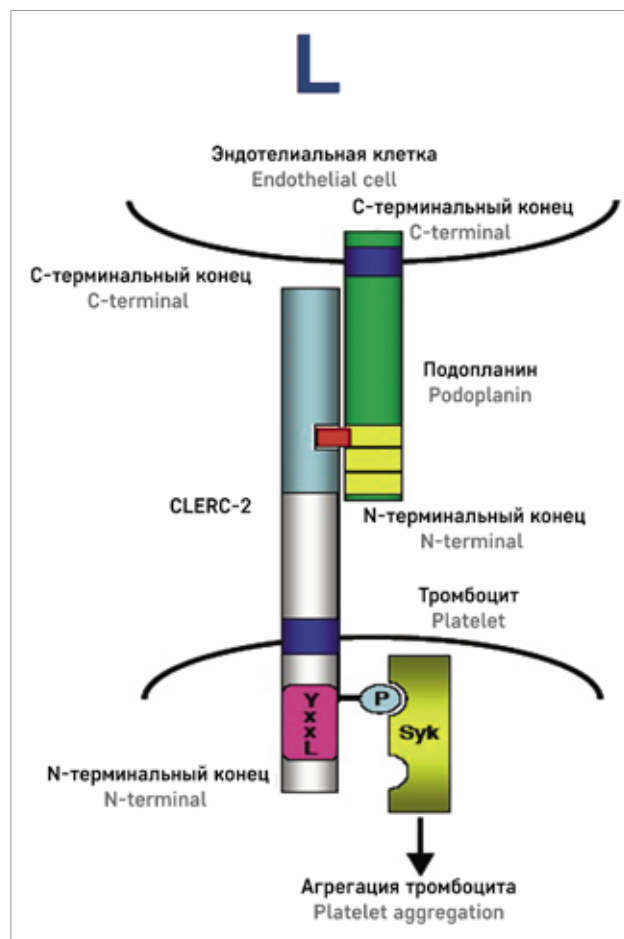
2. Наличие лимфатического компонента в составе данной опухоли. Важным этапом нормального формирования лимфатического и кровеносного русла во время эмбриогенеза является своевременное их разграничение, которое реализуется за счет механизма взаимодействия подопланина (маркер эндотелиальных клеток лимфатических сосудов) с его естественным лигандом – рецептором CLEC-2, высоко экспрессирующимся на тромбоцитах (рисунки 10). В здоровом организме такое взаимодействие исключено. В патологически измененных сосудах опухоли это приводит к выраженной активации тромбоцитов (подопланин – сильный активатор тромбоцитов), что, с одной стороны, способствует выбросу проангиогенных факторов из альфа-гранул, стимулирующих рост опухоли, а, с другой стороны, приводит к агрегации тромбоцитов и активации коагуляционного звена гемостаза [33, 34].

**Рисунок 10**

Взаимодействие подопланина с лигандом CLEC-2. Связывание подопланина с рецептором CLEC-2 является основным активатором образования тромбов, что наблюдается при опухолях с подопланин-позитивным лимфатическим фенотипом

**Figure 10**

Interaction of podoplanin with CLEC-2 ligand. Binding of podoplanin to the CLEC-2 receptor is the main activator of thrombus formation, which is observed in tumors with podoplanin-positive lymphatic phenotype



### Дифференциальный диагноз

Несмотря на очевидную простоту диагноза СКМ, существует ряд других сосудистых аномалий, которые могут сопровождаться тромбоцитопенией.

В дифференциальном диагностическом ряду следует помнить о следующих заболеваниях:

- RICH (rapidly involuting congenital hemangioma) – быстро инволюционирующая врожденная гемангиома, один из вариантов врожденных гемангиом;
- мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией;
- капошиформный лимфангиоматоз;
- венозные сосудистые мальформации.

**RICH.** Опухоль имеет вид массивного образования, выступающего над поверхностью, достигая порой не одного десятка сантиметров в диаметре. Как правило, образование многоузловое, неоднородной консистенции, теплое на ощупь [35]. Кожа над ним тонкая, легко ранимая, от обычной окраски до синюшно-фиолетового цвета, иногда с перифокальным гало (венчиком гипопигментации) (рисунки 11А). На ее поверхности могут просматриваться радиально расположенные телеангиэктазии или она может быть «усыпана» в центре гладкими красными узлами (рисунки 11Б). В отличие от КГЭ эта опухоль всегда подвергается инволюции, в среднем к первому году жизни (обычно в интервале 6–18 месяцев) [35, 36].

По данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением она в отличие от КГЭ пред-

**Рисунок 11**

Гигантская врожденная гемангиома (RICH) левого бедра (А), околоушной области (Б)  
А – гигантское сферической формы образование левого бедра темно-фиолетового цвета с перифокальным «Halo»; Б – гигантское образование правой околоушной области с множественными ярко-красными узлами

**Figure 11**

Giant congenital hemangioma (RICH) of the left thigh (А), parotid region (Б)  
А – giant spherical formation of the left thigh of dark purple color with perifocal «Halo»; Б – giant mass in the right parotid region with multiple bright red nodules



ставлена опухолью сферической формы с четко очерченными границами, с центрипетальным характером контрастирования и центральным рубцом в связи с наличием тромбозов, некрозов или внутриопухолевого кровоизлияния. Кроме того, характерны кальцинаты, количество которых увеличивается по мере инволюции опухоли [37].

Несмотря на то, что RICH имеет иные клинические характеристики, она является самой сложной в плане дифференциального диагноза с СКМ.

**Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией.** Клинически патологический процесс представлен множественными диссеминированными образованиями на коже по типу макул, папул или темно-красных/фиолетовых пятен, имеющих размеры от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Для этого заболевания характерно висцеральное поражение в частности желудочно-кишечного тракта, приводящее к регулярным желудочно-кишечным кровотечениям, а также поражение легких (возможны кровоизлияния в паренхиму), печени, селезенки, синовиальных оболочек и поперечно-полосатой мускулатуры.

**Капошиформный лимфангиоматоз.** Это очень редкая патология лимфатических сосудов, характеризующаяся высокой смертностью. Есть данные, что в основе заболевания лежит соматическая мутация в гене *NRAS* [38]. Несмотря на схожесть гистологической картины КЛА с КГЭ, с клинической точки зрения они отличаются. Преимущественное поражение органов средостения, сопровождающееся нарастающими респираторными симптомами и геморрагическим выпотом, являются ключевыми клиническими проявлениями заболевания, которыми, как правило, и презентирует капошиформный лимфангиоматоз. Мультифокальные аномалии лимфатических сосудов могут приводить также к поражению кожи, селезенки, костей в отличие от КГЭ, для которой характерно унифокальное поражение мягких тканей. Геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, чаще представлен кровотечениями/кровоизлияниями в полости, в то время как кожный геморрагический синдром бывает редко. Тромбоцитопения носит менее выраженный и стойкий характер, чем при СКМ [39].

**Венозные сосудистые мальформации.** С клинической точки зрения они имеют совершенно иную презентацию, так как в их основе лежит не пролиферативный процесс, неизбежно приводящий к некоему дополнительному объему, а нарушение формирования сосудистой сети в периоде васкулогенеза [3]. К моменту рождения они всегда сформированы, даже если не всегда клинически визуализируются. Обычно на коже определяется измененная сеть кровеносных сосудов от бледно-розового до синюшного цвета.

При длительном течении заболевания сосудистая сеть может придавать рельефный характер коже. Если процесс имеет распространенный, диффузный характер, это может быть проявлением генетически детерминированного синдрома (рисунк 12). Сосудистые мальформации никогда не регрессируют.

С гематологической точки зрения все эти сосудистые аномалии объединяют изменения со стороны общего анализа крови и коагулограммы (таблица 1). Но генез этих изменений различен.

Что касается сосудистых опухолей, сопровождающихся тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, то в основе патогенеза лежит особенность строения, а именно наличие лимфатического компонента. Это так называемые смешанные образования, гемангио-лимфангиогенные опухоли. Фокальная экспрессия подопланина на эндотелиальных клетках лимфатических сосудов закономерно приводит к агрегации и гибели тромбоцитов с вовлечением в патологический процесс коагуляционного звена гемостаза. Наиболее значимые изменения (тромбоциты менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ , фибриноген менее 1 г/л) [14] наблюдаются при СКМ, что, возможно, связано с более выраженным лимфатическим компонентом сосудистой опухоли. При врожденных гемангиомах (RICH-субтип) и мультифокальном лимфангиоэндотелиоматозе изменения со стороны крови носят более «скромный» и непостоянный характер.

При венозных мальформациях, которые по характеру кровотока относятся к мальформации с низким

**Рисунок 12**  
Венозная сосудистая мальформация в рамках синдрома Баннаян–Райли–Рувалкаба  
Распространенная сосудистая капиллярно-венозная сеть, захватывающая всю поверхность спины с распространением на область шеи, лица, грудной клетки и брюшной полости

**Figure 12**  
Venous vascular malformation within the Bannayan–Ruvalcaba–Riley syndrome  
A widespread vasculature, covering the entire surface of the back with extension to the neck, face, chest and abdomen



кровотоком (slow-flow), происходит изменение реологии крови, что способствует тромбообразованию. В общем анализе крови может отмечаться легкая тромбоцитопения (более  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) [16], в коагулограмме – косвенные признаки тромбообразования – повышение уровня Д-димера, обычно не более 2000–3000 нг/мл, гипофибриногенемия, как правило, минимальная.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2013 по 2020 г. в нашем Центре прошли обследование и лечение 32 пациента с КГЭ. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Основные характеристики пациентов с КГЭ представлены в *таблице 2*.

Соотношение мальчиков и девочек было практически одинаковым – 1,1:1. Дебют заболевания у всех пациентов в возрасте до 1 года, у большинства – в периоде новорожденности: опухоль выявлялась с рождения у 23 (72%) пациентов (*таблица 3*), внутриутробно – у 2 (В.М., А.А.).

В нашем исследовании КГЭ в половине случаев локализовывалась в области конечностей – 15 (47%) пациентов (*рисунок 13*). При этом у большинства больных ( $n = 12$ ; 80%) отмечалось поражение нижней конечности, чаще всего проксимальных отделов (73%). У 3 из них (А.А., В.Р., Ч.Р.) опухоль распространялась на мышцы брюшинного пространства.

Приблизительно с одинаковой частотой опухоль затрагивала туловище и область головы/шеи – 8 (25%) пациентов (*рисунок 14*) и 6 (19%) пациентов (*рисунок 15*) соответственно.

У 3 (9,3%) больных отмечалось изолированное поражение брюшинного пространства/средостения.

**Таблица 1**

Сосудистые аномалии, сопряженные с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления

**Table 1**

Vascular anomalies possibly associated with thrombocytopenia and consumption coagulopathy

Сосудистые аномалии Vascular anomalies	Характеристика Characteristic
ПА/КГЭ "Tufted"-angioma/kaposiform hemangioendothelioma	Глубокая стойкая тромбоцитопения с тяжелой гипофибриногенемией, коагулопатией потребления и повышением Д-димера (СКМ) Profound and sustained thrombocytopenia with profound hypofibrinogenemia, consumptive coagulopathy and elevated D-dimer (Kasabach-Merritt Syndrome, KMS)
RICH	Транзиторная легкая/умеренная тромбоцитопения +/- коагулопатия потребления с повышением уровня Д-димера Transient mild/moderate thrombocytopenia +/- consumption coagulopathy with increased D-Dimer levels
Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией/кожно-висцеральный ангиоматоз с тромбоцитопенией Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia/cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia	Стойкая, периодическая, от умеренно выраженной до тяжелой тромбоцитопения с кровотечением из желудочно-кишечного тракта или геморражем в паренхиму легкого Persistent, intermittent, moderate to profound thrombocytopenia with gastrointestinal tract bleeding or pulmonary hemorrhage
Венозная мальформация/лимфатико-венозная мальформация Venous malformation/lymphatic-venous malformations	Легкая или умеренно выраженная тромбоцитопения +/- гипофибриногенемия и повышение уровня Д-димера Chronic localized intravascular coagulopathy with elevated D-dimer +/- hypofibrinogenemia, and moderate thrombocytopenia
Капошиформный лимфангиоматоз Kaposiform lymphangiomatosis	Легкая или умеренно выраженная тромбоцитопения +/- гипофибриногенемия и повышение Д-димера Mild to moderate thrombocytopenia +/- hypofibrinogenemia, and D-dimer elevation

По данным литературы, висцеральные формы всегда ассоциированы с КГЭ и практически всегда приводят к развитию СКМ [8, 16, 40]. В нашем исследовании у 2 из 3 пациентов с висцеральными формами КГЭ сопровождалась развитием СКМ.

У всех пациентов отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов, которое обычно выявляется методами визуализации (ультразвуковое исследование/КТ/МРТ). Дифференцировка регионарных лимфатических узлов пальпаторно практически невозможна. Максимальные размеры лимфатических узлов, по данным нашего исследования, достигали 3–4 см в диаметре.

## Осложнения КГЭ

Осложнения КГЭ можно разделить на две категории: осложнения системного характера и осложнения локального характера.

Самым грозным осложнением системного характера при данном гистологическом варианте является развитие коагулопатии и тромбоцитопении потребления, т. е. СКМ (*рисунок 16*).

По данным нашего исследования, у 90,6% пациентов с КГЭ отмечался СКМ. В *таблице 3* представлены инициальные (в самом дебюте заболевания) гематологические показатели и возраст их возникновения у пациентов с КГЭ, развивших СКМ. Все инициальные показатели взяты из представленных в выписках данных анамнеза с места жительства. Не у всех пациентов были известны исходные гематологические показатели, что обусловлено недостаточным объемом проведенного обследования по месту жительства. Как правило, это было связано с неверно установленным инициальным диагнозом, а также с ограниченными техническими возможностями лабораторий в регионах.

Необходимо отметить, что не у всех пациентов гематологические осложнения диагностиру-



Таблица 2

Общая характеристика пациентов с КГЭ

Table 2

General characteristics of patients with KHE

Пациент Patient	Возраст начала заболевания Age start diseases	Пол Sex	Локализация Localisation	Объем, см <sup>3</sup> Volume, cm <sup>3</sup>	Локальный отек/геморрагический синдром Local edema/hemorrhagic syndrome	Боль Ache	Локальный гипергидроз/гипертрихоз Local hyperhidrosis/hypertrichosis	Локальные осложнения Local complications	Тромбоцитопения/коагулопатия потребления Thrombocytopenia/consumption coagulopathy
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
А.А.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность (бедро) Lower limb (thigh)	804	+	+	+/-	Деструкция костей таза, контрактура коленного и тазобедренного суставов, крипторхизм Destruction of the pelvic bones, contracture of the knee and hip joints, cryptorchidism	+
А.М.	2 месяца 2 months	Женский Female	Грудная клетка/плечо/верхнее средостение Chest/shoulder/upper mediastinum	1787	+	+	-	Гемоторакс/ателектаз, синдром Горнера, перелом ключицы Hemothorax/atelectasis, syndrome Horner, clavicle fracture	+
А.С. A.S.	С рождения Since birth	Женский Female	Нижняя конечность (голень/бедро) Lower limb (leg)	200	+	-	-	Контрактура коленного сустава Knee joint contracture	+
Б.К. B.K.	С рождения Since birth	Мужской Male	Голова (околоушная область) с интракраниальным распространением Head (parotid region) with intracranial spread	201	+	+	-	Деформация костей черепа Cranium bones deformation	+
Б.А. B.A.	С рождения Since birth	Мужской Male	Грудная клетка Chest	388	+	-	-	-	+
Бул.К. Bul.K.	С рождения Since birth	Мужской Male	Туловище (брюшная стенка) Corpus (abdominal wall)	56	+	-	-	Крипторхизм Cryptorchidism	+
В.Р. V.R.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность/малый таз/забрюшинная область Lower limb/pelvis/retroperitoneal space	651	+	+	-	Деструкция костей таза, крипторхизм, гипоплазия почки (на стороне поражения) Destruction of the pelvic bones, cryptorchidism, renal hypoplasia (on the affected side)	+
В.М. V.M.	С рождения Since birth	Женский Female	Шея/грудная клетка/плечо Neck/chest/shoulder	319	+	+	+/-	Ограничение движений в области шеи Restriction of movements in the neck area	+
В.В. V.V.	С рождения Since birth	Женский Female	Конечность/бедро Limb/hip	165	+	-	-	-	+
Г.Е. G.E.	12 месяцев 12 months	Женский Female	Забрюшинное пространство/средостение Retroperitoneal space/mediastinum		+	+	+/-	Разрушение позвонков/компрессионный перелом, распространение в спинномозговой канал с компрессионной миелопатией, сколиоз Destruction of the vertebrae/compression fracture, spread to the spinal canal with compression myelopathy, scoliosis	+
Е.В. E.V.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность Lower limb	96	+	+	-	-	+
Е.К.	С рождения Since birth	Женский Female	Верхняя конечность Upper limb	215	+	+	+/-	Контрактура локтевого сустава Elbow joint contracture	+
З.Ф. Z.F.	С рождения Since birth	Женский Female	Голова (околоушная область) Head (parotid region)	75	+	+	+/-	-	+
К.А.	С рождения Since birth	Мужской Male	Грудная клетка Chest	255	+	+	-	-	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
К.В. K.V.	С рождения Since birth	Женский Female	Нижняя конечность Lower limb	264	+	+	–	Контрактура коленного и голеностопных суставов, некроз мягких тканей Knee and ankle joint contracture Soft tissue necrosis	+
К.З. K.Z.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность (стопа) Lower limb (foot)	38	+	+	+/+	Деформация пальцев стопы Toe deformity	+
Кур.А. Kur.A.	4 месяца 4 months	Женский Female	Голова Head	185	+	+	–	Деструкция костей черепа, инвазия в антрум, барабанную полость и околоушную слюнную железу Destruction of the bones of the cranium Invasion of the antrum, tympanic cavity, and parotid salivary gland	+
Л.А. L.A.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность (область коленного сустава) Lower limb (knee joint area)	Нет данных No data	+	Нет данных No data	Нет данных No data	Контрактура коленного сустава Knee joint contracture	+
М.Р. M.R.	С рождения Since birth	Женский Female	Голова (околоушная область) Head (parotid region)	260	+	+	–	Сдавление верхних дыхательных путей (трахеостома)/ прорастание в среднее ухо и наружный слуховой проход Compression of the upper airway/invasion into the middle ear and external auditory canal	+
М.Л. M.L.	С рождения Since birth	Мужской Male	Верхняя конечность Upper limb	158	+	+	–	Контрактура локтевого сустава Elbow joint contracture	+
Н.Ю. N.Yu.	С рождения Since birth	Женский Female	Голова (щечная область) Head (buccal region)	561	+	–	–	Охватывает околоушную, левую и правую подчелюстные слюнные железы Covers the parotid, left and right submandibular salivary glands	+
О.А.	1 месяц 1 month	Женский Female	Туловище (боковая поверхность грудной клетки и брюшной полости)/ диафрагма Corpus (side of the chest and abdomen)/ diaphragm	118	+	+	–	Гемоторакс/ателектаз Hemothorax/atelectasis	+
Р.А. R.A.	1,5 месяца 1.5 months	Мужской Male	Средостение Mediastinum	36	–	–	–	Гемоторакс/перикардит, опухоль охватывает главные магистральные артерии дуги аорты Hemothorax/pericarditis; the tumor covers the main arteries of the aortic arch	+
С.Ю. S.Yu.	С рождения Since birth	Мужской Male	Голова (околоушная область) Head (parotid region)	165	+	+	–	Прорастание в барабанную полость, евстахиевую трубу, парафарингеальное пространство, околоушную слюнную железу, мышцы шеи Intergrowth into the tympanic cavity, Eustachian tube, parapharyngeal space, into the parotid salivary gland, neck muscles	+
С.Н. S.N.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность Lower limb	141	+	+	–	–	+
Т.Н. T.N.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность Lower limb	231	+	+	–	–	+
У.Д. U.D.	С рождения Since birth	Женский Female	Грудная клетка Chest	261	+	+	–	Деструкция лопатки Destruction of the scapula	+
Ч.В. Ch.V.	С рождения Since birth	Женский Female	Грудная клетка Chest	144	+	+	–	Вялый парез и гипотрофия мышц левой руки, левосторонний парез гортани Flaccid paresis and muscle wasting of the left arm; left-sided laryngeal paresis	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ч.Р. Ch.R.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность (голень, бедро) с распространением в малый таз Lower limb (lower leg, thigh) with extension to the pelvis	189	+	–	+/+	Контрактура коленного сустава Knee joint contracture	+
К.Т. K.T.	С рождения Since birth	Женский Female	Верхняя конечность Upper limb	28	–	–	–	–	–
Л.Р. L.R.	9 месяцев 9 months	Мужской Male	Забрюшинное пространство Retroperitoneal space	26,4	–	+	–	Контрактура коленного и тазобедренного суставов Contracture of the knee and hip joints	–
У.И. U.I.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность Lower limb	24	–	–	–	–	–

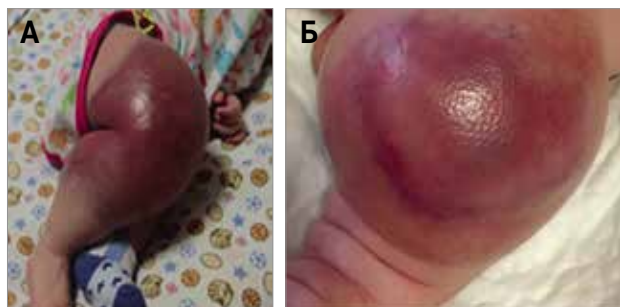
**Рисунок 13**

Клинические проявления (локализация опухоли в области конечностей)  
А – пациент Л.А. Область коленного сустава; Б – пациент Е.В. Область бедра с переходом на ягодичную область

**Figure 13**

Clinical manifestations (tumor localization in the extremities)

А – patient L.A. Knee joint area; Б – patient E.V. The thigh area with the transition to the gluteal area

**Рисунок 14**

Клинические проявления (локализация опухоли в области туловища)  
А – пациентка А.М. Грудная клетка; Б – пациентка О.А. Передняя брюшная стенка

**Figure 14**

Clinical manifestations (localization of the tumor in the corpus)  
А – patient A.M. Chest; Б – patient O.A. Anterior abdominal wall

**Рисунок 15**

Клинические проявления (локализация опухоли в области головы)  
А – пациент Б.К. Гигантское сосудистое образование околоушной области с распространением на затылочную область, шею, наружный слуховой проход, барабанную полость, основание черепа; Б – пациентка М.Р. Гигантское сосудистое образование околоушной области с распространением на затылочную область, заднюю поверхность шеи

**Figure 15**

Clinical manifestations (tumor localization in the head region)

А – patient B.K. A giant vascular formation of the parotid region with spread to the occipital region, neck, external auditory canal, tympanic cavity, base of the cranium; Б – patient M.R. A giant vascular mass in the parotid region with extension to the occipital region, the back of the neck

**Рисунок 16**

Массивное распространенное кровоизлияние в ткань опухоли (А – область бедра; Б – верхний плечевой пояс/шея) и в окружающие ткани

**Figure 16**

Massive spread hemorrhage into tumor tissue (А – thigh area; Б – upper shoulder girdle/neck) and into surrounding tissues





ются одновременно с выявлением опухоли. Лишь в половине случаев (59%) они развиваются в дебюте заболевания, у остальных (41%) коагулопатия и тромбоцитопения потребления презентуют позже, запаздывая от момента выявления опухоли на 0,5–4 мес. Это еще раз подтверждает факт наличия

корреляции между объемом образования и вероятностью развития СКМ. Необходимо отметить, что у большинства пациентов (93%), у которых КГЭ в дебюте сопровождалась СКМ, объем опухоли составлял более 100 см<sup>3</sup>. У 1 пациентки (Н.Ю.) гематологические изменения были зарегистрированы в возрасте 6 месяцев,

Таблица 3

Инициальные гематологические показатели, сопряженные с развитием СКМ\*

Table 3

Initial hematological parameters associated with the development of KMS\*

Пациент Patient	Возраст выявления образования Age start diseases	Возраст начала СКМ Age start KMS	Количество тромбоцитов в дебюте, × 10 <sup>9</sup> /л Number of platelets at the beginning, × 10 <sup>9</sup> /l	Уровень Hb в дебюте, г/л Hb at the beginning, g/l	Уровень фибриногена в дебюте, г/л Fibrinogen level at the beginning, g/l	Д-димер в дебюте, нг/мл D-Dimer level at the beginning, ng/ml
A.A.	С рождения Since birth	0,5 месяца 0.5 months	20	75	0,8	Нет данных No data
A.M.	2 месяца 2 months	2 месяца 2 months	84	88	0,5	Нет данных No data
A.C. A.S.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	110	192	1,3	2200
B.K. B.K.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	22	114	0,88	12 098
B.A. B.A.	С рождения Since birth	3 месяца 3 months	22	68	1,6	Нет данных No data
Бул.К. Bul.K.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	34	115	1,33	Нет данных No data
B.P. V.R.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	36	87	2	Нет данных No data
B.M. V.M.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	110	80	0,7	Нет данных No data
B.V. V.V.	С рождения Since birth	1 месяц 1 month	26	116	1,72	49 495
G.E. G.E.	22 месяца 22 months	12 месяцев 12 months	72	115	Нет данных No data	Нет данных No data
E.V. E.V.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	32	98	0,15	14 207
E.K.	С рождения Since birth	1 месяц 1 month	76	104	Нет коагуляции No coagulation	Нет данных No data
Z.F. Z.F.	С рождения Since birth	3 месяца 3 months	54	84	1	10 800
K.A.	С рождения Since birth	2,5 месяца 2.5 months	8	73	Нет данных No data	Нет данных No data
K.V. K.V.	С рождения Since birth	0,5 месяца 0.5 months	6	63	0	12 252
K.Z. K.Z.	С рождения Since birth	1 месяц 1 month	60	123	1,94	Нет данных No data
Kur.A. Kur.A.	4 месяца 4 months	4,5 месяца 4.5 months	46	99	1,3	Нет данных No data
L.A. L.A.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	53	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
M.P. M.R.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	8	70	0,58	Нет данных No data
M.L. M.L.	С рождения Since birth	3 месяца 3 months	Снижены Lowered	86	0,96	Нет данных No data
N.Yu. N.Yu.	С рождения Since birth	6 месяцев 6 months	22	76	Нет данных No data	Нет данных No data
O.A.	1 месяц 1 month	1 месяц 1 month	66	95	0,4	Нет данных No data
R.A. R.A.	1,5 месяца 1.5 months	1,5 месяца 1.5 months	3	63	Нет данных No data	13 000
S.Yu. S.Yu.	С рождения Since birth	1,5 месяца 1.5 months	30	88	2,2	Нет данных No data
S.N. S.N.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	7	110	0,6	5635
T.N. T.N.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	10	Анемия Anemia	Гипокоагуляция Hypocoagulation	Нет данных No data
U.D. U.D.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	31	121	1,99	Повышен Heightened
Ch.V. Ch.V.	1 месяц 1 month	С рождения Since birth	40	н/д	0	Нет данных No data
Ch.R. Ch.R.	С рождения Since birth	1,5 месяца 1.5 months	87	107	0,9	Нет данных No data

Примечание. \* – все инициальные показатели взяты из представленных в выписке данных анамнеза.  
Note. \* – all initial indicators are taken from the anamnesis data presented in the extract.

что, возможно, было обусловлено проводимой гормональной терапией по поводу КГЭ. У 2 детей (Г.Е., Ч.В.) заболевание дебютировало с тромбоцитопенией, в то время как само образование было выявлено лишь спустя месяцы, что было связано с глубокой локализацией опухоли (Г.Е. – забрюшинное пространство/средостение; Ч.В. – глубокие мышцы спины).

### Локальные осложнения

Локальные осложнения обусловлены инвазивным/инфильтративным ростом опухоли. У наблюдаемых нами пациентов данные осложнения выявлены в 23 (68,75%) случаях. Они представлены следующими изменениями:

1. Прорастание опухоли в полости может привести к развитию локального геморрагического синдрома, например, к гемотораксу с компрессионным ателектазом легкого (рисунок 5). Данное осложнение было зарегистрировано у 3 пациентов.

2. Деструкция костных структур (отмечена у 6 пациентов):

- при близкой локализации опухоли к костным структурам, например, поражение костей черепа при локализации патологического образования в области головы, что, возможно, обусловлено незначительной толщиной мягких тканей (рисунок 17);

- при длительном течении заболевания (рисунки 18, 19).

3. Функциональные расстройства. Вовлечение в патологический процесс суставов или мышц, задействованных в движении, может привести к нарушениям движения и контрактурам в этих суставах. Данное осложнение было выявлено приблизительно в 1/3 случаев (у 12 пациентов).

4. Вторичные изменения мягких тканей в результате нарушения микроциркуляции, в частности развитие некроза (рисунок 20), а также микротрещин из-за перерастяжения мягких тканей.

5. Сдавление регионарных нервных волокон (синдром Горнера, вялый парез руки, парез гортани) – 2 пациента.

6. Нарушение развития органов (гипоплазия почки, крипторхизм) – 3 пациента.

Частота встречаемости локальных осложнений представлена на рисунке 21.

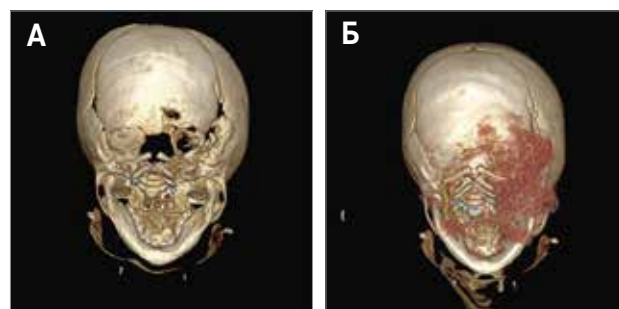
Помимо очевидных осложнений, связанных с наличием самой опухоли, а также сопровождающих ее в большинстве случаев гематологических осложнений у половины пациентов (59%) отмечаются те или иные изменения со стороны сердца (таблица 4): от малой патологии развития до врожденных пороков сердца (ВПС: межпредсердные и межжелудочковые сообщения, двустворчатый клапан аорты) – 44%. Кроме того, отмечались гипертрофические изменения различных отделов сердца, развитие

### Рисунок 17

Пациентка К.А. 3D-реконструкция: А – нативное исследование; Б – исследование с внутривенным контрастированием, венозная фаза  
Очаги деструкции затылочной и левой теменной костей в области локализации высоко васкуляризованного мягкотканного компонента

### Figure 17

Patient K.A. 3D reconstruction: А – native examination; Б – examination with intravenous contrast, venous phase  
Foci of destruction of the occipital and left parietal bones in the area of localization of the highly vascularized soft tissue component

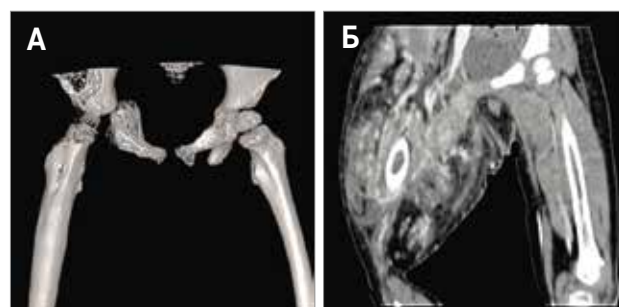


### Рисунок 18

Пациент А.А. А – 3D-реконструкция, нативное исследование; Б – корональная проекция, венозная фаза контрастирования  
Множественные очаги деструкции бедренной и тазовых костей в области проекции гигантской сосудистой опухоли

### Figure 18

Patient A.A.: А – 3D reconstruction, native examination; Б – coronal projection, venous contrasting phase  
Multiple foci of destruction of the femur and pelvic bones in the projection area of the giant vascular tumor



сердечной недостаточности, увеличение размеров печени, которые, скорее всего, связаны с перегрузкой объемом. Увеличение размеров селезенки, возможно, обусловлено увеличением функциональной нагрузки на орган: дополнительным местом разрешения активированных тромбоцитов, прошедших через зону патологических сосудов опухоли, является ретикулоэндотелиальная система селезенки.

У 3 детей развилась вторичная кардиомиопатия (В.М., Е.К., К.В.), у 2 из них (В.М., К.В.) – сердечная недостаточность (2А), которая клинически проявлялась тахикардией, тахипноэ, а также снижением фракции выброса и повышением уровня тропонина. Данное осложнение было обусловлено большим объемом опухоли с увеличенным венозным возвратом крови, т. е. повышением преднагрузки.

Рисунок 19

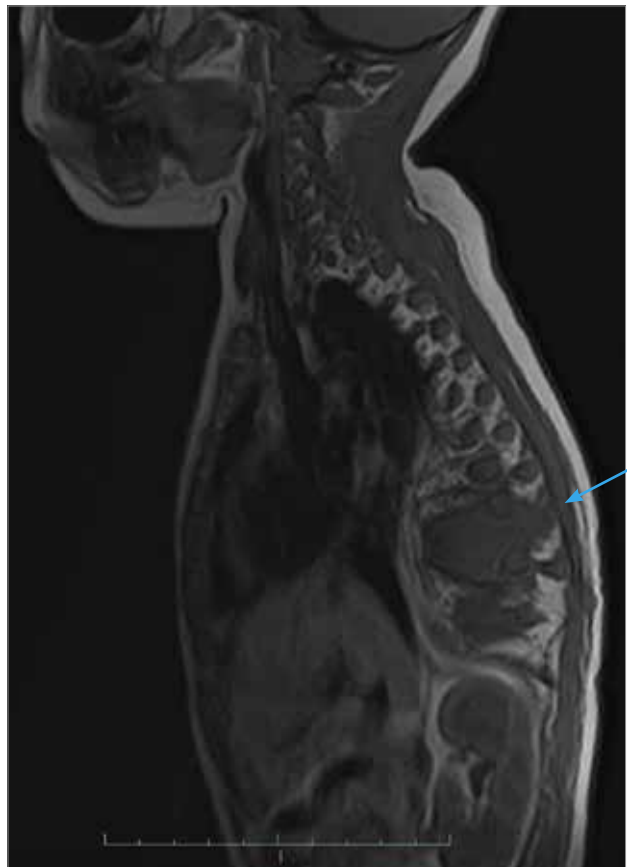
МРТ пациентки Г.Е.

Изменение костной структуры тел позвонков в сегменте Th5–L1: компрессионная деформация тел Th6, Th7, Th9, Th11 позвонков с наличием внекостного патологического солидного компонента

Figure 19

MRI (patient G.E.)

Changes in the bone structure of the vertebral bodies in the Th5–L1 segment: compression deformity of the Th6, Th7, Th9, Th11 vertebral bodies with the presence of an extraosseous pathological solid component



Несмотря на то, что опухоль имеет совершенно четкие клинические характеристики, у большинства пациентов (76%) инициальный диагноз был ошибочным (таблица 5). Чаще всего он звучал как:

1. Гематома/инфицированная гематома.
2. Сосудистая мальформация.
3. ИТП.
4. Злокачественные новообразования (рабдомиосаркома, саркома, гистiocитоз).
5. Сосудистые образования иной природы.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз СКМ и КГЭ, которая в большинстве случаев с ним ассоциирована, достаточно прост и устанавливается на основании совокупности клинико-лабораторных данных:

1. Наличие инфильтративной опухоли с типичными клиническими характеристиками.

Рисунок 20

Пациентка К.В. Вторичные изменения мягких тканей в месте основной локализации патологического процесса в виде формирования черного струпа с четкой демаркационной зоной

Figure 20

Patient K.V. Secondary changes in soft tissues at the site of the main localization of the pathological process in the form of the formation of a black scab with a clear demarcation zone



Рисунок 21

Частота встречаемости локальных осложнений

Figure 21

Frequency of occurrence of local complications





**Таблица 4**  
Сопутствующие клинические проявления

**Table 4**  
Concomitant clinical manifestations

Пациент Patient	Увеличение печени, см из-под края реберной дуги Increase of the liver, cm from under the costal arch	Увеличение селезенки, см из-под края реберной дуги Increase of the spleen, cm from under the costal arch	Изменения со стороны сердца Heart changes	Другие изменения Other changes
1	2	3	4	5
А.А.	–	–	Нет данных No data	–
А.М.	+5	–	–	Регресс психомоторных навыков Regression of psychomotor skills
А.С. A.S.	+3	–	ВПС: двустворчатый клапан аорты с краевым фиброзом без признаков стеноза и/или недостаточности. Расширение проксимального отдела аорты. Открытое овальное окно (ООО) менее 2 мм Congenital heart disease (CHD): bicuspid aortic valve with marginal fibrosis without signs of stenosis and/or insufficiency. Expansion of the proximal aorta. Open oval window less than 2 mm	–
Б.К. B.K.	+5–6	–	Межпредсердное сообщение (3,5–4 мм), умеренное расширение восходящего отдела аорты. Умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) Atrial communication (3.5–4 mm), moderate expansion of the ascending aorta. Moderate interventricular septum (IVS) hypertrophy	Желтуха Jaundice
Б.А. B.A.	+ 2	+2	ООО с лево-правым сбросом, снижение фракции выброса до 53% Open oval window with left-right discharge, reduction of ejection fraction to 53%	–
Бул.К. Bul.K.	–	–	–	–
В.Р. V.R.	+4	+2–3	ВПС: щелевидный дефект МЖП CHD: slit defect of IVS	–
В.М. V.M.	–	–	Щелевидный дефект межпредсердной перегородки (МПП), аневризматическая деформация МПП, сердечная недостаточность Slot-like defect of the atrial septum, aneurysmal deformity of the atrial septum, heart failure	Желтуха, омфалит Jaundice, omphalitis
В.В. V.V.	–	–	ООО Open oval window	–
Г.Е. G.E.	–	–	–	Снижение двигательной активности Decreased motor activity
Е.В. E.V.	–	–	Гипертрофия миокарда левого желудочка Left ventricular myocardial hypertrophy	–
Е.К.	+3	+2	ООО. Умеренное расширение восходящей аорты, минимальная регургитация на клапане аорты Open oval window. Moderate enlargement of the ascending aorta, minimal regurgitation on the aortic valve	–
З.Ф. Z.F.	+2	–	–	–
Кур.А. Kur.A.	–	+3	ООО 1,5–2 мм с лево-правым сбросом Open oval window 1.5–2 mm with left-right discharge	–
К.В. K.V.	+2	–	Утолщение миокарда левого желудочка, расширение аорты и ствола легочной артерии. Сердечная недостаточность Thickening of the left ventricular myocardium, expansion of the aorta and pulmonary artery trunk. Heart failure	–
К.З. K.Z.	–	–	–	–
К.А.	–	–	Гипертрофия МЖП, диастолическая дисфункция левого желудочка по 1-му типу; ООО IVS hypertrophy, type 1 left ventricle diastolic dysfunction; open oval window	–
Л.А. L.A.	+4	+3	Гипертрофия левого желудочка, синдром короткого PQ Left ventricle hypertrophy, short PQ syndrome	–
М.Р. M.R.	+3	+1	–	–
М.Л. M.L.	+2	–	–	Эпителиально-копчиковый ход Epithelial-coccygeal passage
Н.Ю. N.Yu.	–	–	–	–
О.А.	+4	+2	–	–

1	2	3	4	5
P.A. R.A.	–	–	Выпотной перикардит Pericardial effusion	–
C.Yu. S.Yu.	–	–	Утолщение МЖП, небольшое количество жидкости в перикарде Thickening of the IVS, a small amount of fluid in the pericardium	–
C.H. S.N.	+2	+4	Аневризматическая деформация МПП, межпредсердное сообщение 3–3,5 мм, ООД; выпот в перикарде Aneurysmal deformity of the atrial septum, interatrial communication 3–3.5 mm, open oval window; pericardial effusion	Кандидозный дерматит, омфалит, желтуха Candidal dermatitis, omphalitis, jaundice
T.H. T.N.	+2	–	ООД. Гипертрофия левого желудочка/гипердинамический тип кровообращения Open oval window. Left ventricle hypertrophy/hyperdynamic type of blood circulation	–
У.Д. U.D.	–	+3	Два межпредсердных сообщения с лево-правым сбросом. Умеренная гипертрофия МЖП. Недостаточность кровообращения I–IIA степени. Персистирующая легочная гипертензия Two atrial communications with left-right discharge. Moderate IVS hypertrophy. Circulatory insufficiency I–IIA degree. Persistent pulmonary hypertension	–
Ч.В. Ch.V.	–	–	ООД с лево-правым сбросом. Гипердинамический тип кровообращения. Выпот в перикарде Open oval window with left-right reset. Hyperdynamic type of blood circulation. Pericardial effusion	Ларингомалация; стеноз носослезного канала Laryngomalacia; nasolacrimal stenosis
Ч.Р. Ch.R.	–	–	ООД Open oval window	–
K.T.	–	–	–	–
L.P. L.R.	–	–	–	–
У.И. U.I.	–	–	–	–

**Таблица 5**  
Инициальные диагнозы

**Table 5**  
Initial diagnoses

Пациент Patient	Ошибка в диагнозе Misdiagnosis	Инициальный диагноз Initial diagnoses
1	2	3
A.A.	Да Yes	Сосудистая мальформация Vascular malformation
A.M.	Да Yes	Гемангиома Hemangioma
A.C. A.S.	Нет No	
B.K. B.K.	Да Yes	Кавернозная гемангиома/иммунная тромбоцитопения (ИТП) Cavernous hemangioma/immune thrombocytopenia (ITP)
B.A. B.A.	Да Yes	Некротическая флегмона/рабдомиосаркома Necrotizing phlegmon/rhabdomyosarcoma
Бул.К. Bul.K.	Нет No	
V.R. V.R.	Да Yes	Гематома Hematoma
V.M. V.M.	Да Yes	Врожденный невус/лимфангиома/гемангиома Congenital nevus/lymphangioma/hemangioma
V.V. V.V.	Да Yes	Кавернозная гемангиома Cavernous hemangioma
G.E. G.E.	Да Yes	ИТП ITP
E.V. E.V.	Да Yes	Гемангиома/тромбоцитопения/анемия Hemangioma/thrombocytopenia/anemia
E.K.	Да Yes	Артериовенозная мальформация Arteriovenous malformation
Z.F. Z.F.	Да Yes	Гематома/абсцесс Hematoma/abscess
K.A.	Да Yes	Лимфангиома/СКМ Lymphangioma/KMS
K.V. K.V.	Да Yes	Артериовенозная мальформация Arteriovenous malformation

1	2	3
K.Z. K.Z.	Да Yes	Злокачественная эмбриональная опухоль Malignant embryonic tumor
Kur.A. Kur.A.	Да Yes	Гистиоцитоз/гемангиома/железодифицитная анемия Histiocytosis/hemangioma/iron deficiency anemia
L.A. L.A.	Да Yes	Гематома/неонатальная тромбоцитопения Hematoma/neonatal thrombocytopenia
M.R. M.R.	Нет No	
M.L. M.L.	Нет No	
N.Yu. N.Yu.	Да Yes	Артериовенозная мальформация Arteriovenous malformation
O.A.	Да Yes	Обширная гематома/тромбоцитопения Extensive hematoma/thrombocytopenia
P.A. R.A.	Нет No	
S.Yu. S.Yu.	Да Yes	Гемангиома/анемия Hemangioma/anemia
S.N. S.N.	Нет No	
T.H. T.N.	Да Yes	Лимфангиома/гемолитическая анемия/тромбоцитопения Lymphangioma/hemolytic anemia/thrombocytopenia
U.D. U.D.	Нет No	
Ch.V. Ch.V.	Да Yes	ИТП/болезнь Виллебранда/лимфопролиферативное заболевание ITP/von Willebrand disease/lymphoproliferative disease
Ch.R. Ch.R.	Да Yes	Саркома бедра Hip sarcoma

2. Изменения лабораторных показателей:

- глубокая тромбоцитопения;
- коагулопатия потребления (снижение фибриногена, повышение Д-димера);
- анемия смешанного генеза.

Диагноз подтверждается данными визуализации (КТ или МРТ) пораженной области с проведением обязательного внутривенного контрастирования.

На КТ образование имеет нечеткие, неровные контуры, неоднородной структуры, с неравномерным утолщением и тяжистостью мышц и подкожно-жировой клетчатки. Как правило, отмечается неравномерное накопление контрастного вещества преимущественно в венозную фазу.

На МРТ отмечается диффузная инфильтрация мягких тканей без четких контуров, неоднородной структуры; в режиме T2/fatsat/STIR имеет гиперинтенсивный сигнал, в режиме T1 – изоинтенсивный. Диффузное интенсивное накопление контрастного вещества максимально в венозную и паренхиматозные фазы с распределением его по сосудистому типу. Иногда определяются депозиты гемосидерина [16].

При СКМ гистологический вариант сосудистой опухоли очевиден: в большинстве случаев в основе патологического процесса – КГЭ, реже ПА. Однако, безусловно, для верификации диагноза необходимо проведение биопсии. К сожалению, в дебюте заболевания проведение биопсии практически невозможно в связи с высоким риском развития некупируемого кровотечения на фоне глубокой тромбоцитопении и коагулопатии потребления, а заместительная трансфузионная терапия, особенно тромбоцитарной взвесью, может значимо не только усугубить тромбоцитопению и усилить кровотечение, но и способствовать более интенсивному росту опухоли. Кроме того, любое инвазивное вмешательство также способствует более ускоренному росту опухоли [41], что мы и наблюдали у представленных нами пациентов, кому биопсия проводилась по месту жительства. При восстановлении показателей гемограммы желателен проведение биопсии для подтверждения диагноза.

Если сосудистая опухоль не сопровождается развитием СКМ, то проведение биопсии явля-

ется обязательным для выбора правильной тактики ведения пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считается, что СКМ относится к очень редким заболеваниям с неизвестной частотой встречаемости. Не исключено, что это отчасти связано с весьма вольной трактовкой данного синдрома и постановкой диагноза на основании формальных критериев. Зачастую за этот синдром принимаются любые другие сосудистые аномалии, включая сосудистые мальформации, которые сопровождаются тромбоцитопенией, либо, наоборот, гематологические проявления трактуются как отдельная самостоятельная патология вне связи с сосудистым образованием.

Наличие тромбоцитопении у ребенка первого года жизни требует обязательного исследования коагуляционного звена гемостаза. Изменения в обоих звеньях гемостаза могут быть следствием наличия сосудистого образования, иногда «спрятанного» глубоко в забрюшинном пространстве или средостении, что требует обязательного проведения КТ/МРТ с контрастным усилением органов брюшной полости и грудной клетки для верификации диагноза. Безусловно, об этом синдроме необходимо помнить не только педиатрам и хирургам, но и врачам узких специальностей: дерматологам, онкологам и гематологам. Ранняя верификация диагноза позволит в ряде случаев избежать тяжелых гематологических осложнений, сопряженных с высокой летальностью, а максимально быстрое начало лечения уменьшит вероятность грубых функциональных расстройств, связанных с инфильтративным ростом опухоли.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Khachatryan L.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

**Remizov A.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1918-0841>

**Novichkova G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

**Maschan A.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

## Литература

1. Zukerberg L.R., Nickoloff B.J., Weiss S.W. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach–Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (4): 321–8.
2. O' Rafferty G., O' Regan G.M., Irvin A.D., Smith O.P. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach–Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 2015; 171: 38–51.
3. Sarcar M., Mulliken J.B., Kozakewich H.P., Robertson R.L., Burrows P.E. Thrombocytopenic coagulopathy (Kazabach–Merritt phenomenon) is associated with kaposiform hemangioendothelioma and with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1377–86.
4. Lyons L.L., North P.E., Mac-Moune Lai F., Stoler M.H., Folpe A.L., Weiss S.W. Kaposiform hemangio-



- endothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 559–68.
5. Gruman A., Liang M.G., Mulliken J.B., Fishman S.J., Burrows P.E., Kozakewich H.P., et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 616–22.
  6. Rodriguez V., Lee A., Witman P.M., Anderson P.A. Kasabach-Merritt phenomenon: case series and retrospective review of the Mayo Clinic experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 522.
  7. Ryen C., Price V., John P., Mahant S., Baruchel S., Brandão L., et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2010; 84: 97.
  8. Croteau S.E., Liang M.G., Kozakewich H.P., Alomari A.I., Fishman S.J., Mulliken J.B., et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr* 2013; 162 (1): 142–7.
  9. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed 27.03.2021.
  10. Kelly M. Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57 (5): 1085–9.
  11. Tlougan B.E., Lee M.T., Drolet B.A., Frieden I.J., Adams D.M., Garzon M.C. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon: an expert survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35 (8): 618–22.
  12. Drolet B.A., Trenor C.C., Brandão L.R., Chui Y.E., Chun R.H., Dasgupta R., et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr* 2013; 163 (1): 285–91.
  13. Fernández Y., Bernabeu-Wittel M., Garcia-Morillo J.S. Kaposiform hemangioendothelioma. *Eur J Intern Med* 2009; 20 (2): 106–13.
  14. Hall G.W. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001; 112 (4): 851–62.
  15. Ji Y., Yang K., Peng S., Chen S., Xiang B., Xu Z., et al. Kaposiform hemangioendothelioma: clinical features, complications and risk factors for Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Dermatol* 2018; 179 (2): 457–63.
  16. Nouail P., Viseux V., Enjolras O. Phénomène de Kasabach-Merritt. *Ann Dermatol Venerol* 2007; 134 (6–7): 580–6.
  17. Adams D.M., Hammill A. Other vascular tumors. *Semin Pediatric Surg* 2014; 23: 173–7.
  18. Wechsler J. *Patologie cutanee tumoral*. 2<sup>nd</sup> ed. 2016: 300–1.
  19. Gupta A., Kozakewich H. Histopathology of vascular anomalies. *Clin Plast Surg* 2011; 38 (1): 31–44.
  20. Aboutaleb A., Jessup C.J., North P.E., Mihm M.C. Jr. Histopathology of vascular anomalies. *Facial Plast Surg* 2012; 28 (6): 545–53.
  21. Jones E.W., Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma). A Benign progressive angioma, not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Acad Dermatol* 1989; 20: 214–25.
  22. Igarashi M., Oh-I T., Koga M. The relationship between angioblastoma (Nakagawa) and tufted angioma: report of four cases with angioblastoma and a literature-based comparison of the two conditions. *J Dermatol* 2000; 27: 537–42.
  23. Wechsler J. *Patologie cutanee tumoral*. 2<sup>nd</sup> ed. 2016: 286–7.
  24. Vin-Christian K., McCalmont T.N., Frieden I.J. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor than can mimic hemangioma of infancy. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1573–8.
  25. Hermans D.J., van Beynum I.M., van der Vijver R.J., Schultze Kool L.J., de Blaauw I., van der Vleuten C.J.M. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: a new indication for propranolol treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33 (4): e171–3.
  26. Wang P., Zhou W., Tao L., Zhao N., Chen X.-W. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr* 2014; 14: 146.
  27. Kasabach H.H., Merritt K.K. Capillary hemangioma with extensive purpura. *Am J Dis Child* 1940; 59: 1063–79.
  28. Enjolras O., Wassef M., Mazoyer E., Frieden I.J., Rieu P.N., Drouet L., et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997; 130: 631–40.
  29. Schmid I., Klenk A.K., Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Maxwell R., Häberle B. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options. *World J Pediatric* 2018; 14: 322–9.
  30. Martinez A.E., Robinson M.J., Alexis J.B. Kaposiform hemangioendothelioma associated with nonimmune fetal hydrops. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 678–81.
  31. Gruman A., Liang M.G., Mulliken J.B., Fishman S.J., Burrows P.E., Kozakewich H.P., et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 616–22.
  32. Leaute-Labrese C., Sans-Martin V. Infantile hemangioma. *Presse Med* 2010; 39 (4): 499–510.
  33. Мартынов А.А., Канева В.Н., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. CLEC-2-индуцированная внутриклеточная сигнализация в тромбоцитах крови. *Биомедицинская химия* 2018; 64 (5): 387–96.
  34. Глуханюк Е.В., Демина М.А., Игнатова А.А., Орехова Е.В., Хачатрян Л.А., Пантелеев М.А. Первый опыт оценки функции активности тромбоцитов у больных с синдромом Казабаха-Мерритт. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии* 2016; 15 (4): 21–7.
  35. Chiaverini C., Kurzenne J.Y., Rogopoulos A., Ortonne J.P., Lacour J.P. Hemangioma congenital non-involutive: deux cas. *Ann. Dermatol Venerol* 2002; 129: 735–7.
  36. Berenguer B., Mulliken J.B., Enjolras O., Boon L.M., Wassef M., Josset P., et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6 (6): 495–510.
  37. Kulungowski A.M., Alomari A.I., Chawla A., Christison-Laday E.R., Fishman S.J. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatric Surg* 2012; 47: 165–70.
  38. Foster J.B., Li D., March M.E., Sheppard S.E., Adams D.M., Hakonarson H., et al. Kaposiform lymphangiomatosis effectively treated with MEK inhibition. *EMBO Mol Med* 2020; 12 (10): e12324.
  39. Croteau S.E., Kozakewich H.P.W., Perez-Atayde A.R., Fishman S.J., Alomari A.I., Chaudry G., et al. Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr* 2014; 164 (2): 383–8.
  40. Hochman M. Management of vascular tumors. *Facial Plast Surg* 2012; 28 (6): 584–9.
  41. Mulliken J.B., Anupindi S., Ezekowitz R.A., Mihm M.C. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 13-2004. A newborn girl with a large cutaneous lesion, thrombocytopenia and anemia. *N Engl J Med* 2004; 350 (17): 1764–75.