

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Токарев П.В.^{1,2}, Салеев Р.А.², Шулаев А.В.², Плаксина Л.В.¹, Сафин Н.Т.¹

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА КАЗАБАХА–МЕРРИТТ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

¹ГТАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, 420011, г. Казань;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, г. Казань

Солитарная гемангиома с тромбоцитопенией потребления (Синдром Казабаха–Мерритт) – это редко встречающееся заболевание. Диагностика и лечение до настоящего времени представляет определенные сложности. В статье представлены два клинических случая диагностики и лечения синдрома Казабаха–Мерритт.

Ключевые слова: синдром Казабаха–Мерритт; обширная гемангиома; тромбоцитопения; коагулопатии.

Для цитирования: Токарев П.В., Салеев Р.А., Шулаев А.В., Плаксина Л.В., Сафин Н.Т. Опыт диагностики и лечения синдрома Казабаха–Мерритт у детей первого года жизни. *Российский стоматологический журнал*. 2019; 23 (2): 69–71. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-2-69-71>

Tokarev P.V.^{1,2}, Saleev R.A.², Shulaev A.V.², Plaksina L.V.¹, Safin N.T.¹

THE EXPERIENCE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF A SYNDROME OF KASABACH-MERRITT AT CHILDREN ON THE FIRST YEAR OF LIFE

¹«Republican Children's Clinical Hospital Ministry of Health of Tatarstan», 420011, Kazan;

²«Kazan State Medical University» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 420012, Kazan

A solitary hemangioma with thrombocytopenia and general coagulation disorders is rather rare disease. There are definite difficulties in diagnostic and treatment of this disease. In this article we describe two clinical cases of Kasabach-Merritt syndrome diagnostic and treatment.

Key words: Kasabach–Merritt syndrome; extensive hemangioma; thrombocytopenia; coagulopathy.

For citation: Tokarev P.V., Saleev R.A., Shulaev A.V., Plaksina L.V., Safin N.T. The experience of diagnostics and treatment of a syndrome of Kasabach–Merritt at children on the first year of life. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal*. 2019; 23(2): 69–71. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-2-69-71>

For correspondence: Saleev Rinat Akhmedullovich, Dr Med. Sci., Dean of Faculty of Dentistry of Kazan State Medical University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia, 420012, Kazan, Russia, E-mail: rinat.saleev@gmail.com.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 28.01.19

Accepted 16.02.19

По классификации, предложенной Международным обществом исследования сосудистых аномалий (ISSVA), все сосудистые аномалии подразделяют на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации. Синдром Казабаха–Мерритт – это опухоль, относящаяся к «tufted»-ангиомам и капошиформным гемангиоэндотелиомам [1].

Данная болезнь неясной этиологии, возможно, аутосомно-доминантного типа наследования, описанная Н. Kasabach, К. Merritt в 1940 г. [2], встречается только у детей первого года жизни. Проявляется интенсивно растущей, обширной капиллярной гемангиомой с общей кровоточивостью микроциркуляторного типа, прогрессирующей тромбоцитопенией потребления и анемией [3]. Наиболее частая локализация гигантских гемангиом в коже туловища, шеи, лица, головы, реже во внутренних органах, в основ-

ном – это печень, головной мозг [4]. Терапия гемангиом в настоящее время достаточно стандартизирована – длительно и в высоких дозах используются глюкокортикоиды (преднизолон или метилпреднизолон), интерферон, а при неэффективности – винкристин. Альтернативными методами лечения являются лазерная терапия, склерозанты и эмболизующие вещества, криодеструкция [5–8]. Однако и в этих случаях не всегда удается достичь желаемого результата. Поэтому большой интерес вызывает пропранолол. Это неселективный β-блокатор, обладающий антиангиальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. По данным литературы, пропранолол может тормозить и вызывать регрессию гемангиомы [9, 10].

Под нашим наблюдением находились два ребенка с синдромом Казабаха – Мерритт, госпитализированных в отделение челюстно-лицевой хирургии Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ).

Первый клинический случай. Девочка 3., 07.10.2010 года рождения (3 мес), поступила в отделение челюстно-лицевой хирургии 01.02.2011 г. с диагнозом: Гемангиома правой околоушно-жевательной обла-

Для корреспонденции: Салеев Ринат Ахмедуллович: д-р мед. наук, профессор, декан стоматологического факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, E-mail: rinat.saleev@gmail.com.

сти» (а есть у этого заболевания диагноз по МКБ?)

Анамнез жизни: ребенок от первой нормальной беременности. Роды первые срочные, физиологические. Масса при рождении 3800 г, длина 52 см.

Анамнез заболевания: При рождении визуализировался экхимоз щечной области диаметром 1,0 x 1,5 см. В течение 3 мес образование интенсивно увеличивалось в размере. В феврале 2011 г. ребенок впервые консультирован челюстно-лицевым хирургом ДРКБ. Девочка госпитализирована в отделение ЧЛХ с диагнозом: D18.0 Гемангиома любой локализации, «Обширная гемангиома околоушно-жевательной области справа». Проведено обследование: ОАК Hb – 95 г/л; Tr – 180 000; L – $6,9 \cdot 10^9$; лейкоцитарная формула в пределах нормы; свертываемость $3/30''$, длительность кровотечения $-1',95''$. РКТ головы и шеи – гемангиома околоушно-жевательной области справа больших размеров с распространением на боковую поверхность шеи. Инъекционная склеротерапия проведена 03.02.2011. С улучшением была выписана домой.

17.02.2011. в тяжелом состоянии за счет тромбоцитопении, анемии и респираторных нарушений вследствие агрессивного роста образования была вновь госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии по неотложным показаниям. ОАК Hb – 83 г/л; Tr – 26 000; L – $6,28 \cdot 10^9$; моноцитоз; свертываемость $4'46''$, длительность кровотечения $-0'50''$; ПТИ-43%; биохимические показатели в пределах нормы. Местно: выраженный, обширный, напряженный отек мягких тканей околоушно-жевательной области справа с переходом на верхнее веко, подчелюстную, шейную области, синюшно-багрового цвета. РКТ в динамике – патологическое образование околоушно-жевательной области справа, интенсивно накапливающее контрастное вещество (гемангиома? ангиосаркома?), зона обширного перифокального отека, отека мягких тканей парафарингеального пространства справа с сужением просвета ротоглотки. На основании клинико-гематологической картины поставлен диагноз – синдром Казабаха – Мерритт. 18.02.2011 г. была проведена ангиография с эндоваскулярной окклюзией наружной сонной артерии. Начато консервативное лечение: пульс-терапия преднизолоном (10 мг/кг/сут, № 3) с дальнейшим переводом на пероральный прием в течение 3 мес, заместительная терапия эритроцитарной массой, СЗП (расшифровать). На фоне проводимого лечения у ребенка отмечалась положительная динамика: отек ангиоматозной ткани уменьшался, становился менее напряженным, купированы респираторные нарушения, нормализовались показатели периферической крови, Tr – 178 000; Hb – 107 г/л. В августе 2011 г. начата терапия пропранололом (максимальная доза 3 мг/кг/сут) в течение года, на фоне чего отмечалось значительное улучшение местного статуса, отек мягких тканей регрессировал. При достижении полной стабилизации клинико-лабораторной картины ребенок был выписан домой. До настоящего времени девочка находится под наблюдением

в ДРКБ, регулярно обследуется в динамике. Состояние удовлетворительное, лицо симметричное, отека мягких тканей околоушной области не определяется, но сохраняется незначительная цианотичность кожных покровов. По данным УЗИ от 22.03.2013 г. визуализируется патологическое образование околоушной и щечной области размером 67 x 39 x 63 мм с нечеткими неровными контурами, содержащее сосуды диаметром 3,7–5,2 мм, артерии с максимальной скоростью 0,59 м/с, вены с ЛСК – 0,13 м/с, неоднородное по структуре с гипоехогенными участками размером до 4,5 мм. Утолщение ПЖС до 6,0 мм, не содержащее сосудов. В ОАК от 03.2013 г. Tr – 240 000; Hb – 125 г/л; L – $7,4 \cdot 10^9$ /л; ЭКГ в пределах возрастной нормы.

Второй клинический случай. Девочка А., 26.03.2012 г.р. (27 дней жизни), поступила в отделение челюстно-лицевой хирургии ДРКБ 22.04.2012 г. в тяжелом состоянии из-за тромбоцитопении, анемии, коагулопатии, респираторных нарушений вследствие сдавления верхних дыхательных путей агрессивным растущим ангиоматозным образованием в околоушно-жевательной, щечной, подчелюстной области шеи слева, с переходом на правую половину подчелюстной области.

Анамнез жизни. Ребенок от второй нормальной беременности. Вторые срочные физиологические роды. Масса при рождении 3260 г, рост 54 см. Закричала не сразу, по Апгар 26-56-86 (обвитие пуповиной). При рождении визуализировали обширную гемангиому шеи, лица, без видимых признаков отека.

Анамнез заболевания. В возрасте 11 дней консультирована педиатром и челюстно-лицевым хирургом ДРКБ. Анализ периферической крови без патологических изменений. Выставлен предварительный диагноз: D18.0 Гемангиома любой локализации, «Обширная гемангиома в околоушно-жевательной, щечной, подчелюстной области шеи слева с переходом на правую половину подчелюстной области». Синдром Казабаха – Мерритт? Назначен пропранолол, ОАК с контрольным осмотром через неделю. Дома пропранолол ребенку не давали. С 20.04.2012 г. ухудшение состояния, резкое увеличение размеров гемангиомы, нарастание вялости, бледности. Обратились в приемный покой ДРКБ, в анализах крови тромбоцитопения 6 тыс., анемия 73 г/л, респираторные нарушения вследствие сдавления верхних дыхательных путей. Госпитализирована по экстренным показаниям в отделение ЧЛХ. Данные представлены в таблице.

В отделении проведено обследование. УЗИ образования – в подбородочной области, боковой поверх-

Данные лабораторных исследований

Дата	СОЭ	WBC	Sg	Ly	Mon	Eo	Ba	RBC	HGB	PLT	Ret	HCT
22.04.2012	3	9,3		69,2	14	0	0	2,11	73	6		21,2
После 1-й эндоваскулярной окклюзии и на фоне пульс-терапии преднизолоном, анаприлином, Tr-массы и СЗП												
29.04.2012		7,3							103	46		
После 4-й эндоваскулярной окклюзии и на фоне преднизолона (пульс-терапия 10 мг/кг), анаприлина, Tr-массы и Eг-массы												
28.05.12.		14,7						3,86	114	30		

ности шеи, левой щечной области на глубине 2 мм от поверхности кожи визуализируется обширное патологическое сосудистое образование с неровными нечеткими контурами, неоднородное по структуре, с участками повышенной и пониженной эхогенности, состоящее из множества патологических сосудов: диаметром от 1,2–6,0 мм, артериальные сосуды с максимальной скоростью 0,60 м/с, венозные сосуды с максимальной скоростью 0,42 м/с. Патологическое образование имеет питающий артериальный сосуд слева диаметром в В-режиме 1,3 мм, при ЦДК (расшифровать) диаметром 3,5 мм с максимальной скоростью 0,60 м/с, данный сосуд отходит от НСА (расшифровать) на уровне бифуркации, выше НСА диаметром 1,5 мм, сосуды питающие на уровне перешейка щитовидной железы справа и слева, и со стороны полости рта слева. ОАК: Hb – 73 г/л; Tr - 7 000; L – $5,18 \cdot 10^9$; моноцитоз; свертываемость $3/03''$, длительность кровотечения – $0/35''$; фибриноген 0,75 г/л, ПТИ – 43%; биохимические показатели в пределах нормы. Местно: асимметрия лица за счет выраженного, обширного, напряженного отека мягких тканей темно-бордового цвета, без четких границ околушно-жевательной, щечной области слева, с переходом на верхнее веко, подчелюстную, шейную области справа. Поставлен диагноз: синдром Казабаха–Мерритт. Выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия сосудов, питающих образование. Данное оперативное вмешательство повторено четыре раза в связи с непрекращающимся ростом образования, прогрессирующей тромбоцитопенией и тяжестью состояния. Параллельно проводилось консервативное лечение: пульс-терапия преднизолоном 15 мг/кг/сут № 5 с дальнейшим пероральным приемом 2 мг/кг, пропранолол 3 мг/кг длительно, интерферон, симптоматическая и заместительная терапия Tr-массой № 5 и Eг-массой № 2, СЗП № 2. На фоне пропранолола, пульс-терапии глюкокортикоидами и внутривенным введением интерферона клинически отмечалось улучшение: уменьшение размеров гемангиомы, цвет кожных покровов в области гемангиомы бледнел, купировался респираторный синдром, увеличилось количество тромбоцитов и гемоглобина.

После стабилизации состояния в июле 2012 г. ребенок переведен в стационар по месту жительства для продолжения лечения. До настоящего времени девочка наблюдается в ДРКБ. В течение года принимала пропранолол 3 мг/кг/сут. Состояние ребенка стабильное, ближе к удовлетворительному. Лицо стало симметрично, но сохраняется цианоз на месте сосудистой опухоли. При повторных УЗИ после окклюзии сохраняется патологическое сосудистое образование, патологических сосудов меньше.

ЭКГ, показатели периферической крови в пределах физиологической нормы. ОАК от 04.06.2013 г. Hb – 122 г/л; Eг – 3,4 г/л; Rt – 3%; Tr – 254 тыс.

Вывод

Таким образом, рассматривая эти два клинических случая, можно сделать вывод, что применение рентгенэндоваскулярной окклюзии сосудов, питающих образование, и прием пропранолола говорят об очевидном преимуществе этих методов. Приостанавли-

вается не только рост, но и сокращается размер опухоли. Начальные признаки улучшения отмечаются уже в первые сутки лечения. Сокращение длительности лечения преднизолоном – наименьшее количество побочных эффектов. Развитие обеих пациенток соответственно своему возрасту.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поляев Ю.А., Постников С.С., Мьльников А.А., Гарбузов Р.В., Нарбутов А.Г., Шимановский Н.Л. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола. *Международный медицинский журнал*. 2012; 2: 94–103.
2. Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2011; 25: 1254–60.
3. Oak S.N., Viswanath K. Management of hemangioma in children. *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2006; 18 (72): 1–4.
4. Zvulunov A., McCuaig C., Frieden I.J., et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28 (2): 94–8.
5. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2649–51.
6. Kilkline C., Frieden I.J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25: 168–73.
7. Buckmiller L.M., Munsun. P.D., Dyamenahalli U., et al. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010; 120: 676–81.
8. Stroch C. H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of actions. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(2): 269–74.
9. Schiestl C., Neuhaus K., Zoller S. et al. Efficacy and safety of propranolol at first – line treatment for infantile hemangiomas. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170 (4): 493–501.
10. Leonardi-Bee J., Batta K., O'Brien C., Bath-Hextall F.J. Intervenor for infantile hemangiomas (strawberry birth marks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (5): CD006545.

REFERENCES

1. Polyayev Yu.A., Postnikov S.S., Mylnikov A.A., Garbuzov R.V., Narbutov A.G., Shimanovskiy N.L. New possibilities in the treatment of infantile hemangiomas with propranolol. *Mezhdunarodny meditsinskiy zhurnal*. 2012; 2: 94–103. (in Russian)
2. Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2011; 25: 1254–60.
3. Oak S.N., Viswanath K. Management of hemangioma in children. *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2006; 18 (72): 1–4.
4. Zvulunov A., McCuaig C., Frieden I.J., et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28 (2): 94–8.
5. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2649–51.
6. Kilkline C., Frieden I.J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25: 168–73.
7. Buckmiller L.M., Munsun. P.D., Dyamenahalli U., et al. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010; 120: 676–81.
8. Stroch C. H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of actions. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(2): 269–74.
9. Schiestl C., Neuhaus K., Zoller S. et al. Efficacy and safety of propranolol at first – line treatment for infantile hemangiomas. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170 (4): 493–501.
10. Leonardi-Bee J., Batta K., O'Brien C., Bath-Hextall F.J. Intervenor for infantile hemangiomas (strawberry birth marks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (5): CD006545.

Поступила 28.01.2019

Принята в печать 16.02.2019