

© 2023 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 28.03.2023  
Принята к печати 17.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-142-151

# Капошиформный лимфангиоматоз с феноменом Казабаха–Мерритт

Л.А. Хачатрян, Г.А. Новичкова, М.С. Васильева, И.С. Клецкая, А.П. Щербakov, 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 «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Капошиформный лимфангиоматоз (kaposiform lymphangiomatosis, KLA) – это агрессивная лимфатическая аномалия, сочетающаяся с поражением костей, серозитами различной локализации, развитием феномена Казабаха–Мерритт, а также высоким уровнем инфекционных осложнений. В настоящее время Международным обществом по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies) KLA рассматривается как подтип генерализованной лимфатической аномалии. В качестве специфической терапии чаще всего применяется mTOR-ингибитор рапамицин в комбинации с симптоматическим лечением. Однако единых стандартов ведения пациентов нет. Даже при современной диагностике и комплексной терапии 5-летняя выживаемость составляет 51%, а средняя продолжительность жизни – 2,75 года. В данной статье представлен классический случай KLA, протекавший в сочетании с феноменом Казабаха–Мерритт, с успешным применением в качестве специфической терапии рапамицина и липосомальной формы доxorубина. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** капошиформный лимфангиоматоз, лимфатическая мальформация, феномен Казабаха–Мерритт

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 142–51. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-142-151

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 28.03.2023  
Accepted 17.04.2023

## Kaposiform lymphangiomatosis with Kasabach–Merritt phenomenon

L.A. Khachatryan, G.A. Novichkova, M.S. Vasilieva, I.S. Kletskaya, A.P. Scherbakov, A.A. Maschan

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

Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) is an aggressive lymphatic anomaly associated with bone involvement, serositis occurring at various sites, the development of Kasabach–Merritt phenomenon, and frequent infectious complications. The International Society for the Study of Vascular Anomalies classifies KLA as a subtype of generalized lymphatic anomaly. The mTOR-inhibitor rapamycin in combination with symptomatic treatment is the most common specific treatment. However, there are no standard approaches to the management of KLA. Even with modern diagnostic tools and combination therapy, the 5-year survival rate is 51%, and the average life expectancy is 2.75 years. This article presents a classic case of KLA associated with Kasabach–Merritt phenomenon that was successfully managed with rapamycin and a liposomal form of doxorubicin as specific therapy. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** kaposiform lymphangiomatosis, lymphatic anomaly, Kasabach–Merritt phenomenon

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 142–51.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-142-151

**Correspondence:**  
Lili A. Khachatryan,  
Cand. Med. Sci., Head of Hematology/  
Oncology Isolation Unit at the 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

**К**апошиформный лимфангиоматоз (kaposiform lymphangiomatosis, KLA) представляет собой агрессивную лимфатическую аномалию, сочетающуюся с поражением костей, серозитами различной локализации, развитием тромбоцитопении и коагулопатии потребления, а также высоким уровнем инфекционных осложнений, которые обусловлены вторичной гипогаммаглобулинемией [1].

Термин «капошиформный лимфангиоматоз» впервые был предложен в 2014 г. S. Croteau и соавт. В своей публикации “Kaposiform Lymphangiomatosis: A Distinct Aggressive Lymphatic Anomaly” в Journal of Pediatrics авторы ретроспективно проанализировали гистологические препараты, направленные в Центр сосудистых аномалий Бостонской детской больницы

в период с 1995 по 2011 г., и выявили 20 случаев со схожими гистологическими изменениями [1].

Болезнь развивается обычно в раннем детском возрасте, зачастую носит врожденный характер, манифестируя в первые сутки жизни либо вскоре после рождения, и представляет собой очень редкую патологию; частота встречаемости неизвестна.

Ввиду редкости данного заболевания место KLA в классификации остается до конца неопределенным. Согласно последней классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) (2018) KLA определяется как подтип генерализованной лимфатической аномалии (generalized lymphatic anomaly, GLA) с более выраженной клинической картиной и худшим прогнозом

(рисунок 1). Однако данное решение оспаривается различными группами исследователей [2–4].

Лимфатическая сосудистая система является фундаментальной для интерстициальной ткани и иммунной системы. Фокальные и генерализованные аномалии в структуре лимфатических сосудов приводят к тяжелым заболеваниям. Клиническая картина и спектр осложнений, представленных от фетальных аномалий до развития острой и хронической легочной недостаточности, зависят от локализации поражения и возраста манифестации заболевания. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются органы грудной клетки, что приводит к развитию выпота, интерстициального поражения, расширения медиастинальных или бронхопульмональных лимфатических узлов [5, 6]. Нередко локальные изменения в грудной клетке сопровождаются системными изменениями: поражением костей, селезенки, лимфедемой, кожными поражениями, лимфореей. Примером такой патологии может служить KLA. S. Croteau и соавт., впервые описавшие серию случаев KLA, состоящую из 20 пациентов, отметили, что ведущими признаками являются респираторные симптомы (50%), подкожные новообразования (35%) и кровотечения (50%) [1]. Как в данной публикации, так и в последующих работах наиболее частыми являлись респираторные симптомы.

Тяжесть клинической картины определяется следующими факторами:

1) развитием серозных или серозно-геморрагических выпотов различной локализации (перикардальные, плевральные, асцит) [1, 7–9];

2) объемом опухоли и ее инвазивным ростом, зачастую сочетающимся со сдавлением жизненно важных органов [4] и

3) деструкцией костной ткани с патологическими переломами, чаще всего ребер [8, 10];

4) развитием жизнеугрожающих геморрагических осложнений [1, 11], т. е. феноменом Казабаха–Мерритт (ФКМ).

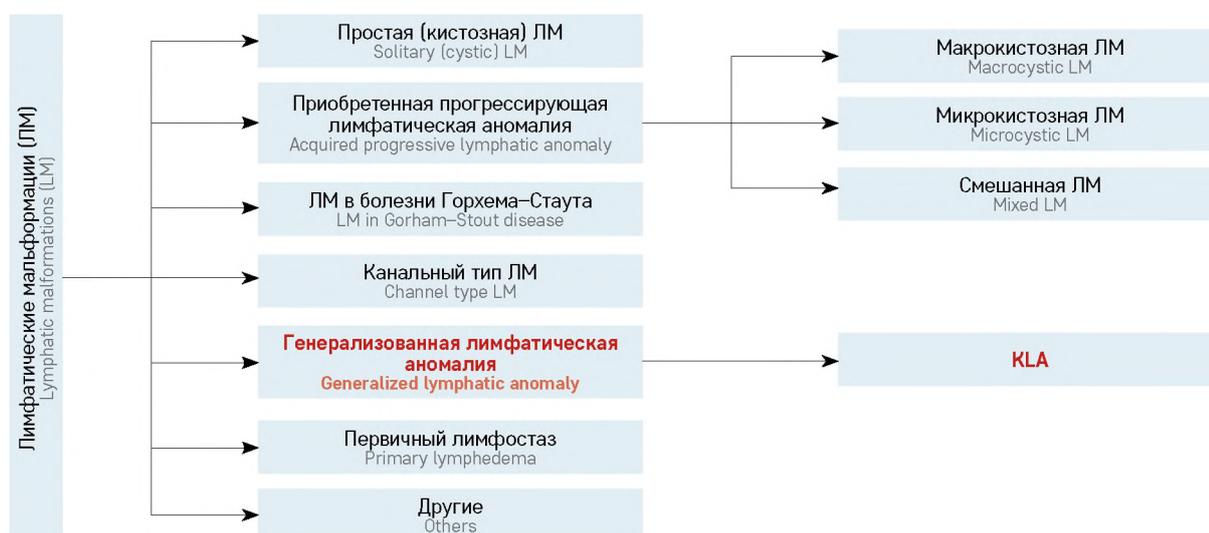
ФКМ представляет собой опасную для жизни тромбоцитопению и коагулопатию потребления, связанную с редкими гемангио-лимфангиогенными аномалиями, такими как капозиформная гемангиоэндотелиома (kaposiform hemangioendothelioma, KHE), пучковая ангиома, KLA, мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией, быстроинволютирующая врожденная гемангиома [12, 13]. Высокая вероятность развития жизнеугрожающего геморрагического синдрома при данной сосудистой аномалии связана прежде всего с наличием лимфатического компонента, приводящего к развитию локального тромбообразования [12–14].

Несмотря на яркую клиническую картину, при постановке диагноза решающее значение имеет гистологическая верификация. При гистологическом исследовании определяются многочисленные аномальные щелевидные лимфатические сосуды, выстланные CD31<sup>+</sup>/Podoplanin<sup>+</sup>/CD34<sup>-</sup>-эндотелием (аналогично таковым при GLA), кроме того, присутствуют кластеры параллельно или неупорядоченно расположенных веретеновидных клеток (напоминающих KHE), однако формирование типичных для KHE долек или диффузных полей не отмечается. В окружающих тканях определяется фиброз, гемосидероз, экстравазация эритроцитов [1].

На практике, однако, проведение биопсии может быть затруднено ввиду глубокой тромбоцитопении и коагулопатии потребления, а также зачастую сложной анатомией патологического процесса.

**Рисунок 1**  
Классификация ISSVA (2018)

**Figure 1**  
ISSVA classification (2018)  
KLA – kaposiform lymphangiomatosis



После первого упоминания KLA в литературе в 2014 г. несколько независимых групп ученых (M. Ozeki и соавт., S. Barclay и соавт.) провели генетическое исследование – геномное секвенирование биоптатов образования и экссудатов. В 2019 г. S. Barclay и соавт. были описаны соматические мутации в гене *NRAS* p.Q61R у 10 из 11 пациентов с KLA. *NRAS* представляет собой протоонкоген, кодирующий GTPазу, участвующую в регуляции клеточной пролиферации с помощью сигнальных путей MAPK и PI3K/AKT (рисунок 2) [15, 16]. Мутация в гене *NRAS* приводит к перманентной активации сигнальных путей, поддерживая неконтролируемую клеточную пролиферацию [17]. Ген *NRAS* является членом семейства *RAS*, в которое также входят гены *HRAS* и *KRAS*, часто ассоциированные с различными онкологическими заболеваниями. Позднее M. Ozeki и соавт. обнаружили идентичные мутации не только в клетках сосудистого образования, но и в ДНК, выделенной из плазмы и плеврального выпота методом капельной цифровой полимеразной цепной реакции [18].

Единая терапевтическая тактика для KLA на сегодняшний день отсутствует. Терапевтические подходы в целом выжидательные и носят симптоматический характер с учетом объема осложнений, включая дренирование полостей, использование бисфосфонатов, витамина D3. Наиболее многообещающим в настоящее время выглядит применение mTOR-ингибитора рапамицина. Известно, что рапа-

мицин ингибирует лимфангиогенез путем снижения активности эндотелиальных клеток лимфатических сосудов в пределах пораженных тканей, регулируя выработку и «утечку» лимфы [19]. Проспективное исследование, проведенное D. Adams и соавт., показало, что рапамицин оказывает выраженный эффект на осложненные сосудистые аномалии: в 100% (7/7) случаев у пациентов с GLA и в 71% (5/7) – у пациентов с KLA [20].

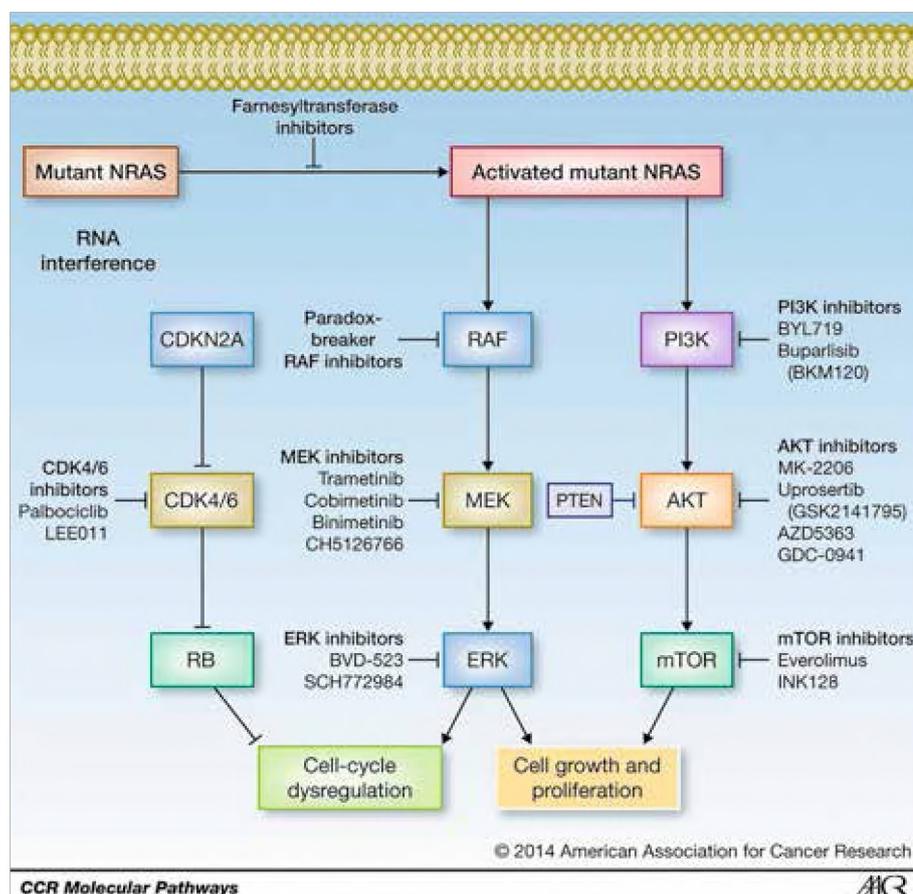
Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом. Даже при своевременной диагностике и комплексной терапии смертность составляет 55,6% [9], 5-летняя выживаемость не превышает 51%, а средний интервал между диагнозом и смертью составляет 2,75 года [2, 11]. Основными причинами смерти являются гематологические осложнения (кровотечения), а также тяжелые инфекционные осложнения, связанные с поражением органов дыхания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Из анамнеза известно, что при проведении планового ультразвукового исследования на сроке беременности 37 недель у плода были отмечены признаки левостороннего гидроторакса. Сразу после рождения ребенок

**Рисунок 2**  
Роль активации гена *NRAS* в клеточной пролиферации и возможности таргетного лечения

Figure 2  
The role of *NRAS* gene activation in cellular proliferation and options for targeted treatment



с диагнозом: левосторонний врожденный хилоторакс, порок развития лимфатической системы (при дренировании – хилезная жидкость) был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. В течение последующего месяца отмечались выпоты в полость перикарда, повторные выпоты в плевральную полость (3 эпизода дренирования: в возрасте 1, 8 и 22 дней жизни); состояние осложнилось развитием двухсторонней пневмонии смешанной этиологии (вирусная/бактериальная). Проводилась комбинированная противомикробная и сопроводительная терапия, включая трансфузию эритроцитарной массы (в гемограмме – анемия). В последующем на протяжении первого года жизни ребенок наблюдался в стационаре по месту жительства с нарастающей в динамике клинической симптоматикой и рецидивирующими плевральными выпотами:

- в возрасте 7 месяцев на коже нижних конечностей и грудной клетки слева появились пятна багрового цвета с четкими контурами с перифокальным бледным ореолом; отмечались симптомы интоксикации (лихорадка до 38,5°C, вялость, снижение аппетита) и дыхательной недостаточности (левосторонний выпотной плеврит, левосторонняя пневмония, сопровождающиеся кашлем). При обследовании впервые выявлены изменения в анализах крови: анемия до 61 г/л, тромбоцитопения до  $22 \times 10^9/\text{л}$ , повышение D-димера до 4,4 нормы. В связи с дыхательной недо-

статочностью ребенок в течение 7 сут находился на искусственной вентиляции легких, при повторном дренировании плевральной полости эвакуировано 300 мл геморрагической жидкости; проводилась комбинированная антибактериальная и трансфузионная терапия;

- в возрасте 11 месяцев впервые появилось образование в левой подмышечной области, увеличивающееся в динамике и сопровождающееся фебрильной лихорадкой. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудной клетки (рисунок 3) выявлено объемное образование грудной клетки слева, гидроторакс.

При дренировании получено небольшое количество гемолизированной крови. В анализах крови сохранялись тромбоцитопения и коагулопатия потребления. Ребенок находился на искусственной вентиляции легких, получал комбинированную противомикробную терапию и заместительную терапию препаратами крови.

На основании совокупности клинических и лабораторных данных был поставлен диагноз: синдром Казабаха–Мерритт. Ребенку была назначена специфическая терапия: пропранолол и преднизолон, что позволило восстановить показатели гемограммы.

В возрасте 1 года 1 месяца ребенок госпитализирован в боксированное отделение гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для

### Рисунок 3

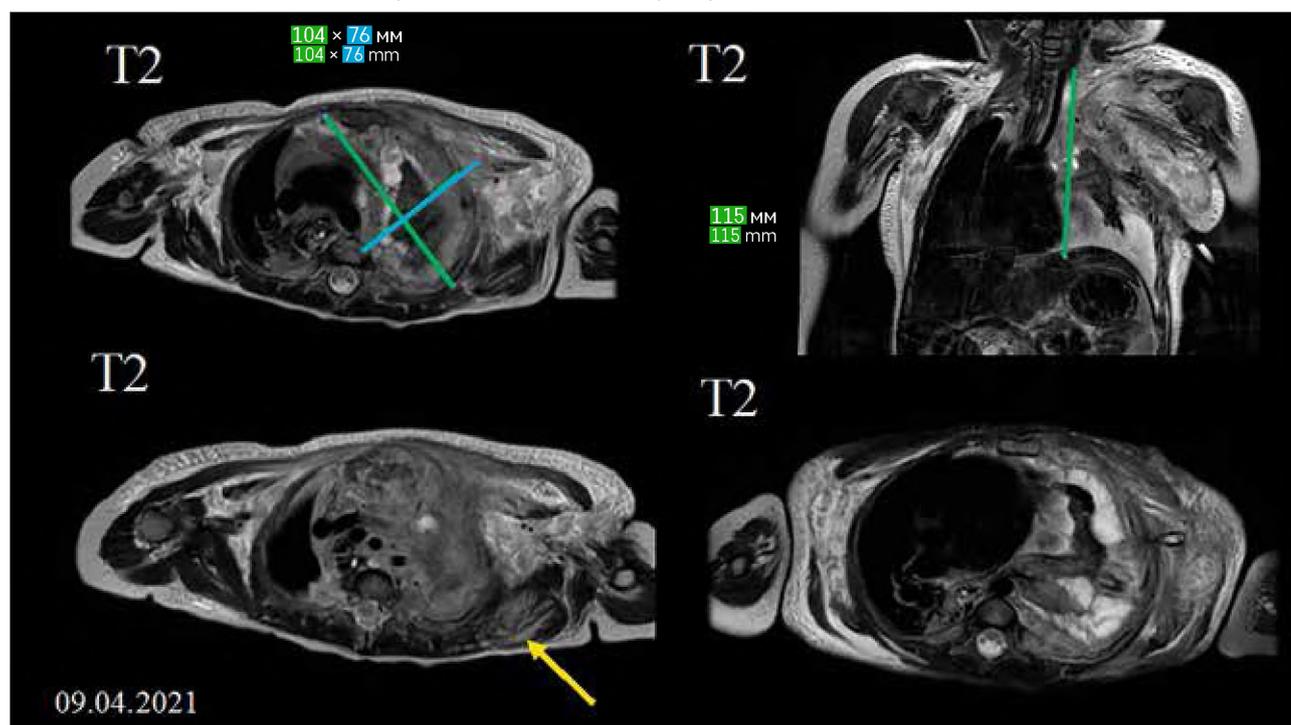
Инициальная МРТ мягких тканей шеи и грудной клетки, T2-взвешенное изображение (ВИ)

В мягких тканях грудной клетки слева с распространением в средостение и мягкие ткани шеи определяется образование размерами  $10 \times 7 \times 11$  см, объем 472 мл. Мякотканый компонент в области лопатки (желтая стрелка)

### Figure 3

Initial magnetic resonance imaging (MRI) of the soft tissues of the neck and chest, T2-weighted imaging (WI)

In the soft tissues of the chest on the left, there is a mass measuring  $10 \times 7 \times 11$  cm ( $V = 472$  mL) that extends into the mediastinum and the soft tissues of the neck. A soft-tissue component in the area of the scapula (yellow arrow)



верификации диагноза и определения дальнейшей тактики терапии.

При поступлении выявлены следующие изменения в статусе:

- симптомы интоксикации;
- изменения на коже: в области верхней трети левого бедра плоское образование округлой формы с четкими неровными контурами, диаметром 3 см, ярко-малинового цвета с венчиком светло-коричневого цвета, гомогенной структуры, безболезненное, несколько возвышающееся над поверхностью кожи (*рисунок 4А*); на левой ягодице округлое пятно светло-синюшного цвета, безболезненное, с венчиком светло-коричневого цвета (*рисунок 4Б*);
- деформация и асимметрия грудной клетки за счет увеличения в объеме левого плечевого пояса с ограничением движения в левом плечевом суставе;
- значимое ослабление дыхания в левых отделах грудной клетки, а также рассеянные разнокалиберные влажные и сухие хрипы.

При обследовании:

В общем анализе крови: лейкоциты  $7,94 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 129 г/л, тромбоциты  $273 \times 10^9/\text{л}$ .

В коагулограмме – без патологии.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (*рисунок 5*): мягкотканное сосудистое образование средостения и паравerteбральных мягких тканей слева, субателектазы левого легкого; высокое стояние левого купола диафрагмы. Нарушение костной структуры ребер и левой лопатки.

Гистологическое заключение (биопсия кожи) (*рисунок 6*): гистологические изменения соответствуют мальформации лимфатических сосудов, с учетом клинических данных картина соответствует изменениям в коже при KLA.

На основании совокупности данных анамнеза, клинического течения заболевания и проведенных обследований ребенку был поставлен диагноз: KLA с ФКМ.

Ребенку была инициирована специфическая терапия рапамицином в стартовой дозе  $1,6 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ , а также проводилась комбинированная противомикробная терапия.

За время наблюдения (период верификации диагноза и начала специфической и симптоматической терапии) у ребенка была отмечена тенденция к снижению количества тромбоцитов (до  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), а также отрицательная динамика со стороны дыхательной недостаточности (нарастание одышки и снижение толерантности к физической нагрузке), что было подтверждено результатами контрольной КТ органов грудной клетки (*рисунок 7*).

В связи с развитием отрицательной динамики со стороны основного заболевания (увеличение объема образования и снижения уровня тромбоцитов) к специфической терапии рапамицином была добавлена терапия липосомальной формой доксорубицина в дозе  $30 \text{ мг}/\text{м}^2$  (кратность введения 1 раз в месяц).

По данным контрольной КТ грудной клетки, выполненной после 3 введений липосомальной формы доксорубицина и продолженной терапии рапамицином (*рисунок 8*) отмечается положительная динамика: улучшение пневматизации паренхимы левого легкого за счет уменьшения инфильтративных/компрессионных изменений слева.

По данным МРТ грудной клетки с контрастным усилением (*рисунок 9*), выполненной после 6 введений липосомальной формы доксорубицина, отмечается положительная динамика в виде выраженного уменьшения размеров образования средостения, левого гемиторакса и левой грудной стенки.

#### Рисунок 4

Сосудистое образование на коже: А – область бедра; Б – область ягодицы

Figure 4

Vascular malformations on the skin: А – hip region; Б – gluteal region

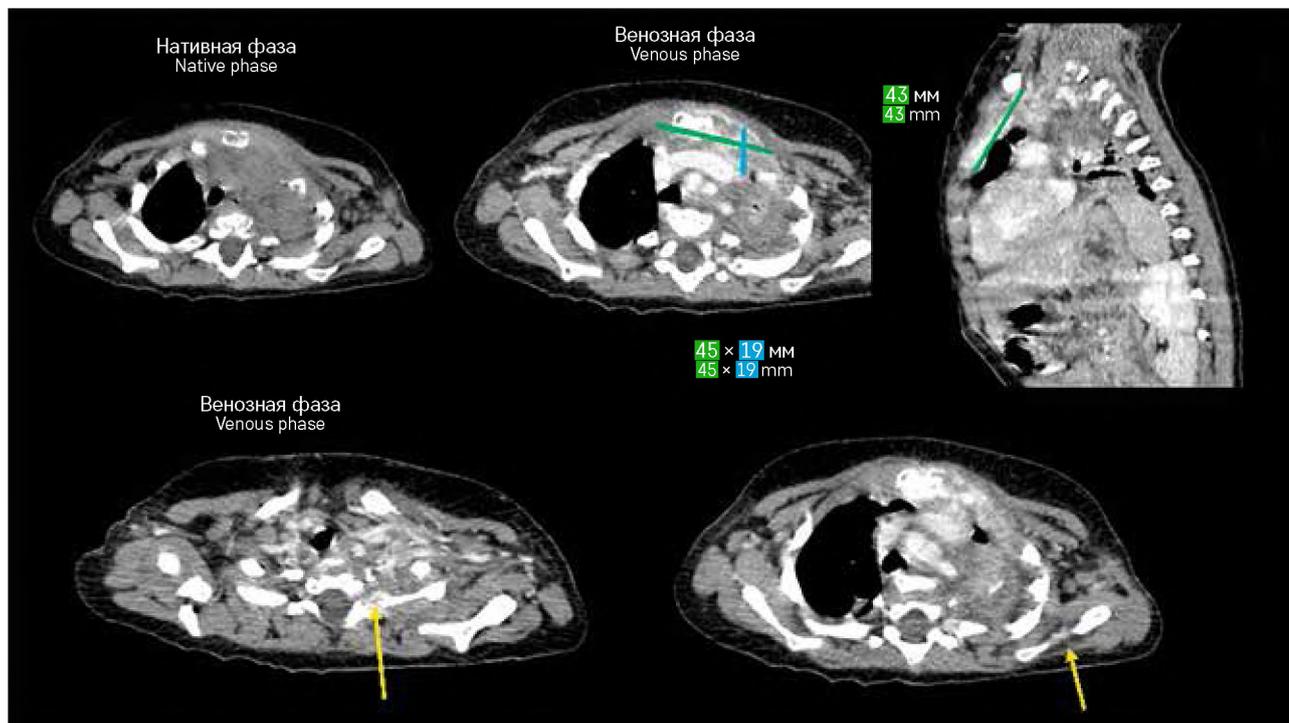


**Рисунок 5****КТ органов грудной клетки с контрастным усилением**

Мягкотканное сосудистое образование средостения и мягких тканей паравертебральных областей слева. Субателектазы левого легкого. Высокое стояние левого купола диафрагмы. Нарушение костной структуры ребер и левой лопатки (желтая стрелка)

**Figure 5****Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest**

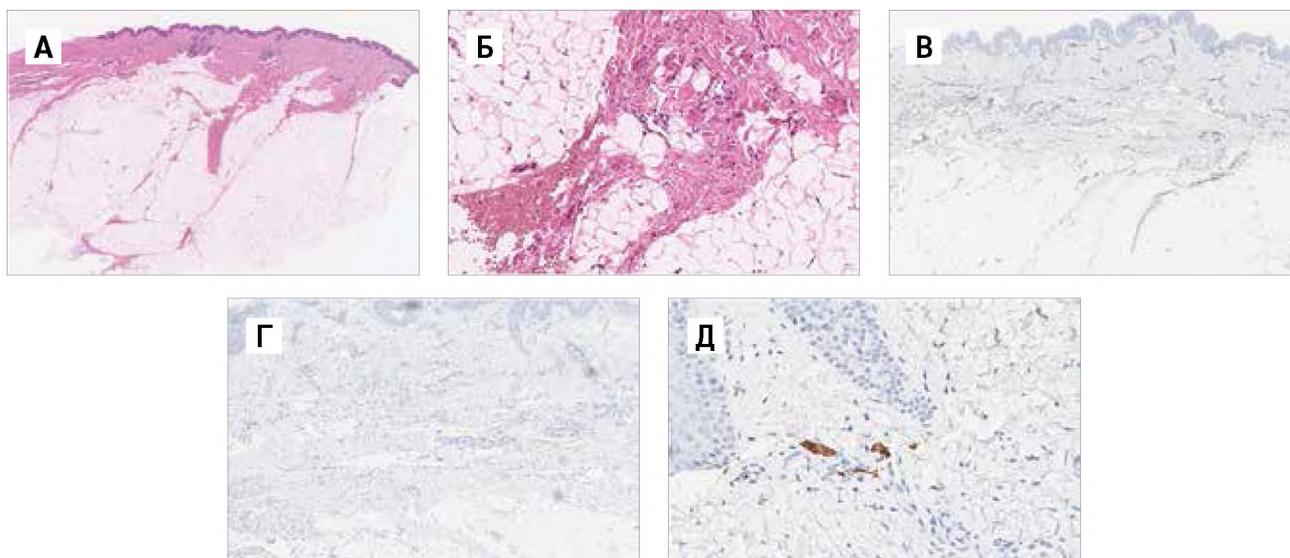
A soft-tissue vascular malformation of the mediastinum and the soft tissues of the paravertebral region on the left. Subatelectasis of the left lung. Elevated left hemidiaphragm. Changes in the osseous structure of the ribs and the left scapula (yellow arrows)

**Рисунок 6****KLA: гистологическое (А, Б) и иммуногистохимическое (В–Д) исследования**

А – участок кожи. Эпидермис интактен. В дерме и подкожной жировой ткани определяются многочисленные щелевидные анастомозирующие сосудистые полости, выстланные уплощенным эндотелием без признаков цитологической атипии. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; Б – кластеры веретеновидных клеток, кровоизлияния, гемосидероз в глубоких участках дермы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; В – в эндотелии патологических сосудов экспрессия CD31,  $\times 100$ ; Г – очаговая экспрессия подопланина,  $\times 100$ ; Д – в мелких сосудах микроциркуляторного русла определяются тромбоцитарные тромбы (экспрессия CD61,  $\times 300$ )

**Figure 6****KLA: histological (A, B) and immunohistochemical (B–D) examination**

A – a skin area. The epidermis is intact. Numerous slit-like anastomosing vascular spaces lined by flattened endothelium without signs of cytological atypia are detected in the dermis and subcutaneous adipose tissue. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$ ; Б – clusters of fusiform cells, hemorrhages, hemosiderosis in the deep dermis. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; В – CD31 expression in the endothelium of abnormal vessels,  $\times 100$ ; Г – focal expression of podoplanin,  $\times 100$ ; Д – platelet thrombi are found in the small vessels of the microcirculation (expression of CD61,  $\times 300$ )



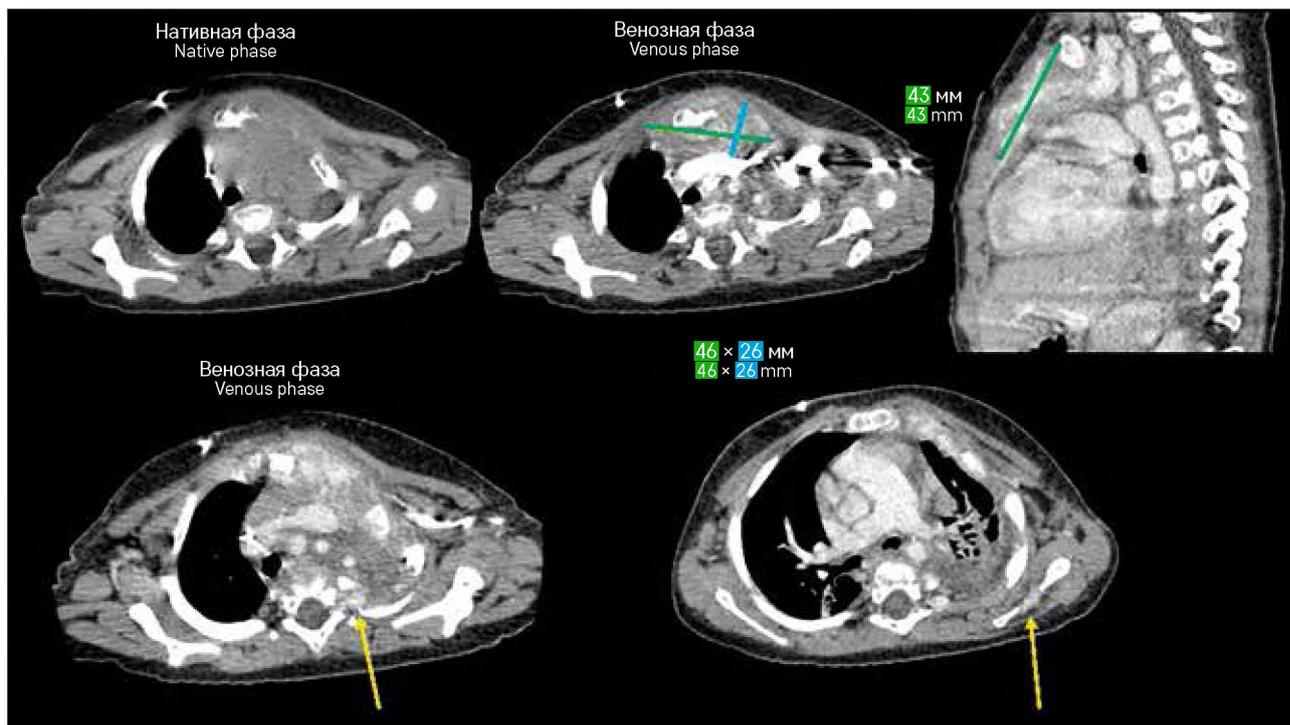
**Рисунок 7**

КТ органов грудной клетки с контрастным усилением в динамике (интервал исследования составил 3 нед)  
Сосудистое образование средостения, паравертебральных мягких тканей и надключичной области слева с увеличением размеров в динамике. Высокое стояние левого купола диафрагмы. Деструктивные изменения передних отделов 2-го и 3-го ребер, задних отделов 2–4-го ребра слева и левой лопатки

**Figure 7**

Contrast-enhanced CT of the chest, 3 weeks later

The vascular malformation of the mediastinum, paravertebral soft tissues and the supraclavicular region on the left has enlarged. Elevated left hemidiaphragm. Destructive changes in the anterior segments of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> ribs, the posterior segments of the 2<sup>nd</sup>–4<sup>th</sup> ribs on the left and the left scapula

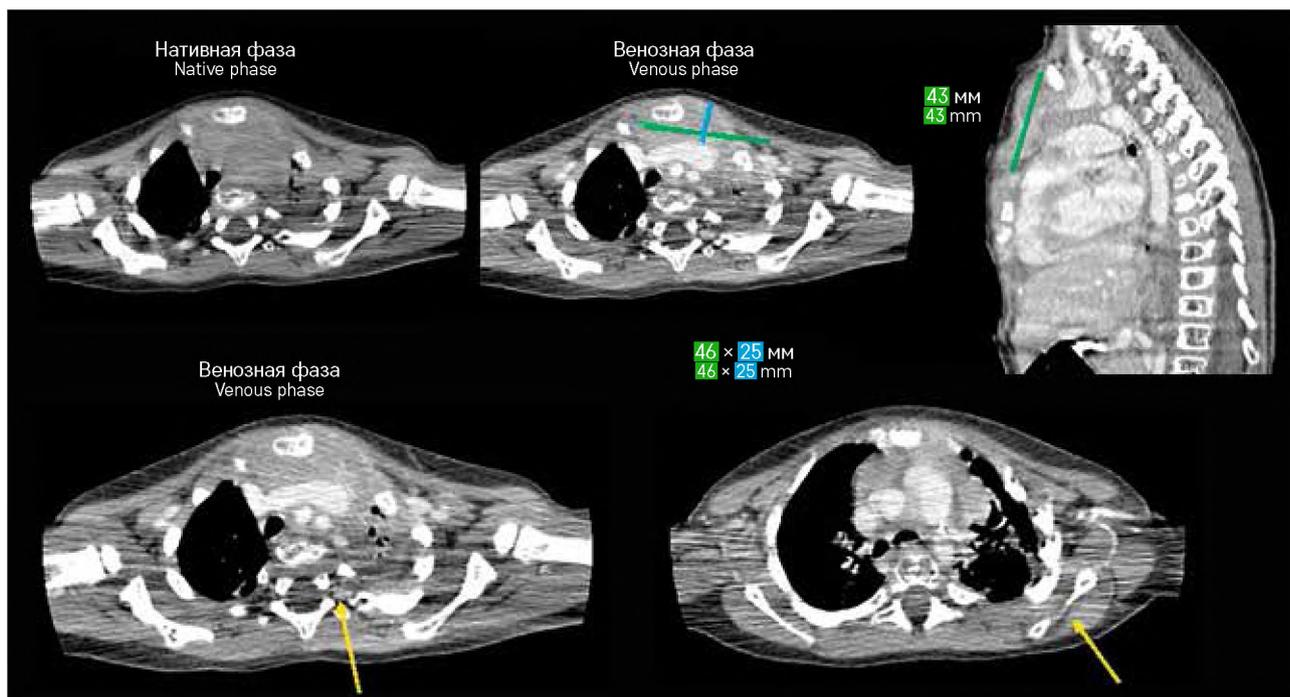
**Рисунок 8**

Мультиспиральная КТ органов грудной клетки с контрастным усилением  
Сосудистое образование средостения, паравертебральных мягких тканей и надключичной области слева. Улучшение пневматизации паренхимы левого легкого за счет уменьшения инфильтративных/компрессионных изменений слева

**Figure 8**

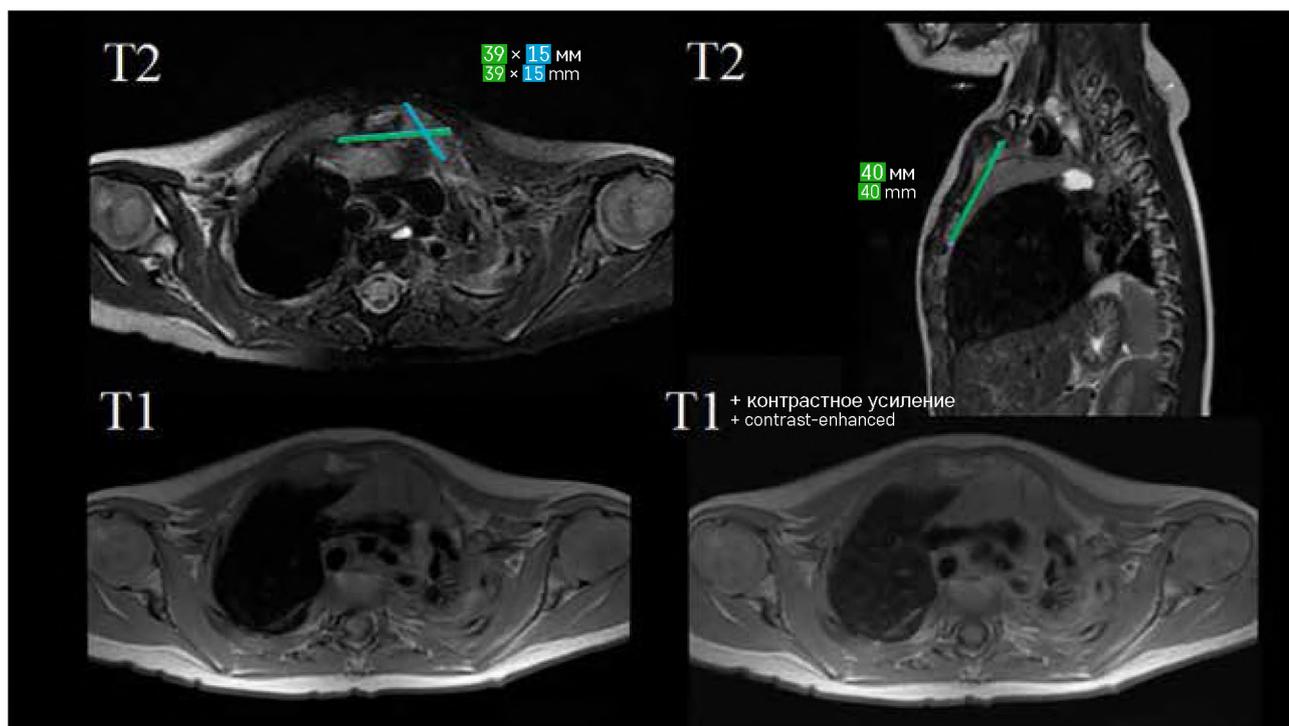
Contrast-enhanced multislice CT of the chest

The vascular malformation of the mediastinum, paravertebral soft tissues and the supraclavicular region on the left. Better aeration of the parenchyma of the left lung as a result of reduced infiltration/compression on the left



**Рисунок 9**  
МРТ грудной клетки (T1-, T2-ВИ) с контрастным усилением

Figure 9  
Contrast-enhanced MRI of the chest, T1-, T2-WI



В средостении, в грудной стенке в области левого гемиторакса определяется остаточное образование с наличием как солидного, так и кистозного компонентов приблизительно размерами до 3,0 × 3,9 × 4,0 см, объем 24 см<sup>3</sup> (было до 10,4 × 7,6 × 11,5 см, объем 472 см<sup>3</sup>), уменьшение на 95%. Левое легкое уменьшено в размерах, с наличием выраженных фиброзных тяжей, возможно, как проявления вторичных фиброзных изменений. В телах позвонков грудного отдела позвоночника определяется диффузная жировая дистрофия костного мозга. Отмечается уменьшение количества жидкости в левой плевральной полости. Органы средостения смещены влево. Отмечается уменьшение отека подкожной жировой клетчатки.

В результате проведенного специфического лечения отмечается выраженная положительная динамика с достижением полного клинико-гематологического ответа: полное восстановление физической активности, купирование симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности, сокращение размеров мягкотканного образования более чем на 75% с уменьшением клинических проявлений асимметрии и деформации грудной клетки. Сохраняется стойкий гематологический ответ (в гемограмме и коагулограмме – без отклонений от возрастных норм).

На момент описания данного клинического случая ребенку проведено 9 введений липосомальной

формы доксорубина, продолжена терапия рапамицином под контролем концентрации препарата в сыворотке крови (терапевтическая концентрация 10–15 нг/мл).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление диагноза KLA является сложной задачей из-за клинической неоднородности симптомов и схожести с другими патологическими состояниями. KLA обязательно следует включать в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов с плевральными или перикардальными выпотами, объемными образованиями сосудистой природы и лабораторными изменениями со стороны общего анализа крови и коагулограммы.

В первую очередь KLA необходимо дифференцировать с КНЕ. Несмотря на достаточную схожесть гистологической картины КНЕ и KLA (веретенноклеточный компонент при KLA часто организован в виде плохо отграниченных кластеров или анастомозирующих пучков, в то время как при КНЕ он представлен в виде более очерченных округлых сливающихся узелков с узловыми фокусами и микротромбами), клинические и рентгенологические признаки отличаются. КНЕ характеризуется, как правило, унифокальным поражением мягких тканей (описаны единичные случаи мультифокального поражения)

с манифестацией в раннем детском возрасте, как правило, речь идет о детях первого года жизни. Дебют KLA, как правило, происходит в более старшем возрасте с респираторной симптоматикой и/или геморрагическим синдромом, в то время как поражение кожи бывает редко. Гематологические осложнения – кровотечения/кровотечения, связанные с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, имитируют классические проявления синдрома Казабаха–Мерритт, в основе которого лежит КНЕ. В 1997 г. для систематизации патологического процесса был введен термин «феномен Казабаха–Мерритт» [14], под которым подразумевают развитие тромбоцитопении и коагулопатии потребления у пациентов с сосудистыми аномалиями, относящимися к гемангио-лимфангиогенным аномалиям. Именно лимфатический компонент этих сосудистых аномалий причастен к развитию микротромбообразования, которое реализуется взаимодействием CLEC-2-рецептора тромбоцитов с лигандом лимфатического эндотелия, подопланином (D-40). Степень тромбоцитопении, а также ее длительность при KLA менее выражены, чем при КНЕ. По данным КТ/МРТ КНЕ представлена унифокальным образованием с размытыми границами, инфильтрирующим подлежащие мягкие ткани, нередко с «разволоknением» подлежащей мышечной ткани, увеличением регионарных лимфатических узлов, наличием, как правило, питающего и дренирующего сосудов. Образование всегда активно коптит контрастный препарат. KLA же представляет собой диффузный, мультифокальный процесс с характерным поражением органов средостения и костей (последние крайне редко вовлекаются в процесс при КНЕ). Рентгенологические характеристики KLA перекликаются с GLA, так называемым диффузным лимфангиоматозом, при котором с такой же частотой вовлекается костная ткань, развиваются плевральные и перикардальные выпоты, а также возможно кистозное поражение селезенки. Отличительными особенностями KLA от GLA являются геморрагические выпоты, экстенсивное вовлечение в патологический процесс ретроперитонеального и медиастинального пространства, быстро прогрессирующее течение и развитие гематологических осложнений. Таким образом, KLA демонстрирует черты как сосудистых неоплазий, так и сосудистых мальформаций, и постановка диагноза представляет собой очень сложную задачу. Биопсия не всегда возможна в связи с развитием тяжелых

геморрагических осложнений. При этом, как правило, она является дополнением к имеющимся клинической картине, КТ/МРТ и лабораторным изменениям [9]. В последнее время было показано также, что надежными маркерами заболевания, отличающими его от GLA, являются высокий уровень ANG-2 (ангиопозтин-2) и sVEGFR3 (рецептор 3 растворимого эндотелиального фактора роста сосудов) у пациентов с KLA и КНЕ. Снижение их уровня может также отражать эффективность проводимого лечения.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Своевременная постановка диагноза играет ключевую роль в определении тактики ведения таких пациентов. Многим из них на начальном этапе диагностики устанавливается неправильный диагноз, включая бронхиальную астму, проводится неэффективное, в том числе и хирургическое, лечение, часто не лишённое побочных эффектов. Такие интервенции, как плевральные и перикардальные дренирования, плевродезы, склеротерапия и перевязка внутригрудных протоков, могут привести лишь к транзиторному улучшению и служить временным мостиком к медикаментозной терапии.

Основываясь на нашем опыте успешной терапии КНЕ [21], которая имеет ряд общих гистологических и клинических характеристик с KLA, нами было принято решение о применении липосомальной формы доксорубина, который позволил достичь полного клинико-гематологического ответа у пациента с этим редким заболеванием. Не исключено, что данную комбинированную терапию в составе липосомальной формы доксорубина и рапамицина можно рассматривать как одну из терапевтических опций при KLA, которая позволит значимо увеличить не только ответ на терапию, но повлияет на выживаемость пациентов при этой сложной сосудистой патологии.

## 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>

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

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

## Литература

1. Croteau S.E., Kozakewich H.P.W., Perez-Atayde A.R., Fishman S.J., Alomari A.I., Gulraiz C., et al. Kaposiform lymphangiomatosis: A distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr* 2014; 164 (2): 383–8.
2. Ozeki M., Asada R., Saito A.M., Hashimoto H., Fujimura T., Kuroda T., et al. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther* 2019; 10: 84–91.
3. Crane J., Mantredo J., Boscolo E., Coyan M., Takemoto C., Itkin M., et al. Kaposiform lymphangiomatosis treated with multimodal therapy improves coagulopathy and reduces blood angiopoietin-2 levels. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (9): e28529.
4. Ji Y., Chen S., Peng S., Xia C., Li L. Kaposiform lymphangiomatosis and kaposiform hemangioendothelioma: Similarities and differences. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 165.
5. Satria M.N., Pacheco-Rodriguez G., Moss J. Pulmonary lymphangiomatosis. *Lymphat Res Biol* 2011; 9 (4): 191–3.
6. Alvarez O.A., Kjellin I., Zuppan C.W. Thoracic Lymphangiomatosis in a Child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (2): 136–41.
7. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69 (3): 412–22.
8. Ozeki M., Fujino A., Matsuoka K., Nosaka S., Kuroda T., Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (5): 832–38.
9. Ozeki M., Fukao T. Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease: Overview and Recent Insights. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2019; 8 (6): 230–45.
10. Fernandes V.M., Fargo J., Saini S., Guerrero M.F., Marcus L., Luchtmann-Jones L., et al. Kaposiform lymphangiomatosis: Unifying features of a heterogeneous disorder. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (5): 901–4.
11. Adams D.M., Ricci K.W. Vascular Anomalies: Diagnosis of Complicated Anomalies and New Medical Treatment Options. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (3): 455–70.
12. Enjolras O., Wassef M., Mazoyer E., Taïeb A., Stalder J.-F., Escande J.-P., et al. Infants with Kasabach–Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas. *Pediatr* 1997; 130 (4): 631–40.
13. Mahajan P., Margolin J., Iacobas I. Kasabach–Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. *Clin Med Insights Blood Disorders* 2017; 10: 1–5.
14. Sarkar M., Mulliken J.B., Kozakewich H.P.W., Robertson R.L., Burrows P.E. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach–Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100 (6): 1377–86.
15. Downward J. Targeting RAS signaling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (1): 11–22.
16. Shaw R.J., Cantley L.C. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 2006; 441 (7092): 424–30.
17. Barclay S.F., Inman K.W., Luks V., McIntyre J.B., Al-Ibraheemi A., Church A.J., et al. A somatic activating NRAS variant associated with kaposiform lymphangiomatosis. *Genet Med* 2019; 21 (7): 1517–24.
18. Ozeki M., Aoki Y., Nozawa A., Yasue S., Endo S., Hori Y., Matsuoka K., et al. Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 215.
19. Hammill A.M., Wentzel M., Gupta A., Nelson S., Lucky A., Elluru R., et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (6): 1018–24.
20. Adams D.M., Trenor C.C., Hammill A.M., Vinks A.A., Patel M.N., Chaudry G., et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2016; 137 (2): e20153257.
21. Хачатрян Л.А., Масчан А.А., Орехова Е.В., Новичкова Г.А. Терапия детей с синдромом Казабаха–Мерритт. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97 (4): 125–34. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-125-134