

**Ірина Бензар
Анатолій Левицький
Василь Бліхар**

СУДИННІ АНОМАЛІЇ У ДІТЕЙ

Тернопіль
ТДМУ
«Укрмедкнига»
2017

УДК 616.13/14-006..311.03-07/-08

ББК 54.102

Б 46

Рецензенти:

професор кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор **Кулик Олена Миколаївна;**

завідувач кафедри дитячої хірургії Дніпропетровської медичної академії, доктор медичних наук, професор **Дігтяр Валерій Андрійович;**

професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця доктор медичних наук, професор **Дубровін Олександр Глібович.**

Бензар І. М.

Б 46 **Судинні аномалії у дітей** : монографія / І. М. Бензар, А. Ф. Левицький, В. Є. Бліхар. – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – 360 с.
ISBN 978-966-673-288-3

Монографія присвячена питанням класифікації, клініки, діагностики, лікування судинних аномалій у дітей. Висвітлені особливості перебігу доброякісних судинних пухлин і судинних мальформацій у дітей різного віку, можливості діагностики з використанням сучасних технічних засобів. Описані ускладнення судинних пухлин і судинних мальформацій, їх профілактика і лікування. Викладено питання лікувальної тактики, яка ґрунтується на мультидисциплінарному підході.

Монографія рекомендована для студентів 5-6 курсів медичних університетів, лікарів-інтернів, дитячих хірургів, ортопедів, судинних хірургів, педіатрів, онкологів.

УДК 616.13/14-006..311.03-07/-08

ББК 54.102

*Затверджено на засіданні вченої ради НМУ
імені О. О. Богомольця, протокол № 12
від 27 травня 2016 р.*

ISBN 978-966-673-288-3

©І. М. Бензар, А. Ф. Левицький,
В. Є. Бліхар, 2017
©ТДМУ, «Укрмедкнига», 2017

Зміст

Вступ	6
Перелік умовних скорочень	8
ЧАСТИНА 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННИХ АНОМАЛІЙ	9
Класифікація судинних аномалій	9
Патогістологічна характеристика судинних аномалій	34
Діагностика судинних аномалій	41
Коагуляційні порушення у пацієнтів з судинними аномаліями ..	47
Принципи лікування гемангіом і судинних мальформацій	54
Висновки.....	56
Перелік літературних джерел.....	57
ЧАСТИНА 2. СУДИННІ ПУХЛИНИ.....	65
Інфантильна гемангіома	66
Вроджені гемангіоми	117
Локально агресивні або пограничні пухлини: капошиформна гемангіоендотеліома та китицева ангиома	121
Феномен Казабаха–Меріт	123
Деякі рідкісні судинні пухлини	125
Піогенна гранульома.....	125
Висновки.....	128
Перелік літературних джерел.....	128
ЧАСТИНА 3. СУДИННІ МАЛЬФОРМАЦІЇ	141
Розділ 1. Капілярні мальформації	141
Визначення, ембріологія, епідеміологія КМ	141
Клінічні прояви КМ.....	142
Лікування капілярних мальформацій.....	146
Вроджена шкірна мармурова телеангіектазія	149
Перелік літературних джерел.....	150
Розділ 2. Венозні мальформації.....	153
Визначення і класифікація ВМ.....	154
Епідеміологія, етіологія, патофізіологія ВМ.....	156
Клінічні прояви ВМ	158
Внутрішньосудинна коагулопатія у пацієнтів з ВМ.....	163

Діагностика ВМ	167
Лікування ВМ	171
Висновки.....	183
Перелік літературних джерел.....	184
Розділ 3. Лімфатичні мальформації.....	190
Ембріологія, анатомія, фізіологія лімфатичної системи	191
Кістозні лімфатичні мальформації.....	197
Епідеміологія, етіологія, патогенез кістозних ЛМ	198
Клініка кістозних ЛМ.....	199
Діагностика кістозних ЛМ	208
Ускладнення кістозних ЛМ	218
Диференційний діагноз.....	220
Лікування кістозних ЛМ	223
Особливості вісцеральних лімфатичних мальформацій	227
Лімфатичні мальформації грудної порожнини	237
Лімфатичні мальформації черевної порожнини і таза.....	239
Генералізовані лімфатичні мальформації	242
Висновки	246
Первинна лімфедема	246
Етіологія, патогенез лімфедеди.....	248
Класифікація первинної лімфедеди.....	249
Клінічні прояви лімфедеди	250
Діагностика лімфедеди.....	257
Лікування первинної лімфедеди	261
Ускладнення лімфедеди.....	266
Висновки.....	267
Перелік літературних джерел.....	268
Розділ 4. Артеріовенозні мальформації.....	278
Визначення, загальні характеристики АВМ.....	278
Класифікація АВМ	280
Етіологія – молекулярні/генетичні чинники	282
Патофізіологія і клінічний перебіг АВМ	285
Діагностика АВМ.....	289
Диференційна діагностика АВМ.....	296
Лікування АВМ	297
Висновки	304
Перелік літературних джерел.....	304
ЧАСТИНА 4. КОМБІНОВАНІ СУДИННІ МАЛЬФОРМАЦІЇ	310
Синдром Sturge-Weber	310

Синдром Klippel–Trenaunay	312
Синдром Servelle–Martorell	320
Синдром капілярних мальформацій–артеріовенозних мальформацій.....	320
Синдром Протея	320
CLOVE синдром.....	322
Синдром блакитних гумово–міхурних невусів	328
Висновки.....	333
Перелік літературних джерел.....	334
ЧАСТИНА 5. ВПЛИВ СУДИННИХ АНОМАЛІЙ НА РОЗВИТОК ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ	
Порядок проведення медичного огляду опорно-рухового апарату	339
Ортопедичні прояви судинних мальформацій.....	342
Вади розвитку груднини	342
Різниця довжини кінцівок	343
Вимірювання	344
Лікування.....	347
Фіброзно-жирова судинна аномалія (fibro-adipose vascular anomaly – FAVA)	348
Генералізовані лімфатичні мальформації	349
Внутрішньосуглобові і позасуглобові судинні аномалії	350
Лікування.....	352
Сколіоз	353
Асиметрія стопи і гомілковостопного суглоба	355
Висновки.....	357
Перелік використаних джерел	357

Вступ

Уроджені судинні аномалії тривалий час були загадкою медицини, оскільки їм властивий широкий спектр клінічних проявів, непередбачуваний перебіг, нестійкий результат лікування з високою частотою рецидивів та ускладнень (Lee B. V. et al., 2015). Водночас вони належать до однієї із найчисленніших патологій дитячого віку, уражаючи близько 1 % дітей (Tasnadi G., 1993).

Наслідки лікування, які нерідко були катастрофічними, стали результатом поганого розуміння комплексного походження судинних аномалій та призводили до непередбачених, вкрай агресивних втручань. Спочатку це було винятково хірургічне видалення. Ранні невдачі привели до кардинально протилежних, надмірно консервативних підходів у лікуванні.

Термінологія залишається найбільшою перешкодою для нашого розуміння судинних аномалій та впровадження уніфікованих підходів до їх діагностики та лікування (Del Pozo et al., 2012). Тривала історія невпорядкованих термінів ускладнювала спілкування лікарів різних спеціальностей, термін «гемангіома», який довго використовували для опису судинних утворень будь-якої локалізації, неоднорідних за клінічним перебігом та прогнозом, символізує неузгодженість та заплутаність номенклатури (Puttgen K. V. et al., 2010).

Кровоносні та лімфатичні судини утворені одним шаром ендотеліальних клітин, які оточені різною кількістю шарів гладком'язових судинних клітин та/або перичитів. Основний процес, під час якого розвивається судинна сітка, називають васкулогенезом, ангіогенезом і лімфангіогенезом. Судинні аномалії, які поділяють на судинні пухлини і судинні мальформації, є результатом порушення цього процесу в ембріональному періоді (Brouillard P., Vikkula M., 2007). Захворювання

можуть мати клінічні прояви різного ступеня вираженості, окремі з них можуть поєднуватися зі значними анатомічними деформаціями і станами, що безпосередньо загрожують життю. Істотне зниження щоденної активності та якості життя пацієнтів негативно впливає на їх емоційний стан і соціальну адаптацію. Лікування цих захворювань нерідко є комплексним і довгим, а прогресуючий перебіг сприяє нетривалому результату, що викликає розчарування пацієнтів, їх родичів, а також лікарів. Однак впродовж останніх кількох десятиліть відбувся істотний прогрес у лікуванні судинних аномалій, зокрема завдяки впровадженню мультидисциплінарного підходу, який базується на новій класифікації та нових способах діагностики і лікування (Lee B. B. et al., 2015). Встановлення точного діагнозу судинних аномалій є комплексним завданням, яке має базуватися на глибоких знаннях ембріології, патофізіології та відповідному підтвердженні клінічних, гемодинамічних і морфологічних особливостей. Прогрес у діагностиці та лікуванні судинних аномалій тісно пов'язаний з технічними досягненнями. Якщо перше видання монографії «Mulliken and Young's Vascular anomalies» містило лише один знімок МРТ, то сьогодні ми вже не уявляємо діагностики без використання променевої візуалізації. Крім того, швидко розвиваються внутрішньосудинні методи лікування. Майбутнє у цій галузі базується на досягненнях молекулярної генетики (Boon L. M. et al., 2011; Fevurly R. D., Fishman S. J., 2012).

Перелік умовних скорочень

ISSVA – International Society for the Study of Vascular Anomalies (Міжнародна асоціація вивчення судинних аномалій)

- ABM – артеріовенозні мальформації
- ABH – артеріовенозна нориця
- AM – артеріальні мальформації
- BM – венозні мальформації
- BSM – вроджені судинні мальформації
- ГЛА – генералізовані лімфатичні аномалії
- ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання
- ДУС – дуплексна ультрасонографія
- ІГ – інфантильна гемангіома
- КДС – кольорове доплерівське сканування
- КМ – капілярні мальформації
- КТ – комп'ютерна томографія
- КТА – комп'ютерна ангіографія
- ЛАС – лімфангіосцинтиграфія
- ЛВЗ – локальне внутрішньосудинне згортання
- ЛМ – лімфатичні мальформації
- МВ – маргінальна вена
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- СА – судинні аномалії
- УЗД – ультразвукова діагностика
- ФДЛ – фотодинамічна лазерна (терапія)

ЧАСТИНА 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННИХ АНОМАЛІЙ

Класифікація судинних аномалій

Численні системи класифікації судинних аномалій у своїй еволюції пройшли наступні етапи: описова, патоморфологічна, ембріологічна, біологічна.

Перші спроби класифікації були виключно описовими. Неможливість визначити анатомію та патофізіологію вади на той час, до появи специфічних діагностичних процедур (ультразвукового, рентгенологічного досліджень тощо) були причиною того, що класифікація базувалася виключно на клінічних проявах (зміни шкіри, м'яких тканин, кісток, видимої судинної сітки). В античні часи назви судинних аномалій відображали фольклор різних народів. У деяких культурах матерів звинувачували у тому, що вони під час вагітності вживали багато продуктів, які візуально нагадують судинні новоутворення. В інших народів навпаки, матерям дорікали, що вони не задовольняли свої пристрасні бажання до вживання у їжу суниці, малини, вишні або під час вагітності були налякані жабою, мишами чи м'ясом убитого кролика. Таким чином, їх уява відбивалася тавром на шкірі нещасної дитини (Christison-Lagaу and Fishman, 2006). Деякі назви, що відображають яскраво забарвлені продукти харчування, збереглися до теперішніх днів, наприклад, «винні плями», «полунична ангіома».

Комбіновані судинні мальформації, що мають різноманітні клінічні прояви, носили імена лікарів, які їх вперше описали (синдром Klippel Trenaunay, Parkes Weber, Sturge–Weber) або були названі іменами міфологічних персонажів (наприклад, синдром Протея – міфічного героя, морського божества, який може змінювати свою форму). Численні епоніми були введені

як спроби охарактеризувати комплексні судинні порушення, проте зазвичай призводили до плутанини (Lee B. V., 2013). Тим не менше, виділення кожного синдрому має важливе історичне значення, оскільки містить детальний клінічний опис проявів первинних судинних уражень та вторинних несудинних проявів (набряк м'яких тканин, несиметричний ріст кінцівок тощо). Тому епоніми, що широко використовувалися для опису певних комбінованих форм судинних мальформацій, були перенесені до сучасних класифікацій (Lee B. V. et al., 2007, 2012).

Безумовно, виключно описова термінологія є неточною, утворення, які візуально подібні, можуть відрізнятися за етіологією, перебігом і прогнозом. Впровадження у медичну практику мікроскопії стало передвісником панівного впливу патологічної анатомії та появи нової системи класифікації судинних аномалій – патоморфологічної.

Терміни «проста ангіома», «кавернозна ангіома» або «кавернома», «судинні плями» були введені в практику Рудольфом Вірховим у 1863 році (Mattassi R. et al., 2009). Р. Вірхов (1821–1902 рр.) є засновником вивчення клітинної патології, його класифікація базувалася на архітектоніці судинних каналів, тому вона отримала назву патологоанатомічної. Проста ангіома утворена розширеними капілярами, кавернозна ангіома виникає в результаті заміщення нормальних судин великими каналами. Вірхов був переконаний, що ангіоми є істинними пухлинами, оскільки вони виникають у результаті росту і розширення новоутворених судин.

Wegner, один зі студентів Вірхова у Берлінському Інституті Патології, у 1877 році запропонував подібну гістоморфологічну класифікацію лімфатичних аномалій: проста, кавернозна і кістозна лімфангіома (Mulliken et al., 2013). Цієї класифікації дотримувалися протягом наступного століття, також її можна зустріти в окремих роботах останніх років.

Ембріологія як наука почала розвиватися на початку ХХ століття. Дослідники того часу вважали, що судинні аномалії виникають в результаті порушення розвитку серцево-судинної системи. Згідно з ембріологічною гіпотезою, капілярна

гемангіома виникає внаслідок порушення ембріогенезу капілярів, кавернозна гемангіома виникає як результат порушення формування примітивної судинної сітки в глибоких шарах шкіри і в підшкірній клітковині, артеріовенозні фістули виникають в результаті порушень у період ретиформного етапу, тоді як зрілі венозні ектазії розвиваються на фоні порушень на більш пізніх стадіях ембріогенезу (Szilagyi et al., 1976).

У 1974 році професор хірургії Міланського університету Едмондо Малан (1910–1978 рр.) у своїй монографії «Vascular malformations (Angiodysplasias)» ввів термін «ангіодисплазія» та запропонував клінічний поділ «ангіом» на (а) венозні, (в) стовбурові артеріовенозні фістули, (с) артеріовенозні і (d) капілярні (Malan, 1974). Отже, вперше було запропоновано поділ судинних мальформацій відповідно до судин, що беруть участь у їх формуванні, а термін «ангіодисплазії» отримав широке застосування.

Сучасніша ембріологічна Гамбурзька класифікація, запропонована у 1988 році, обмежується судинними мальформаціями, поділяє всі вроджені судинні мальформації (ВСМ) за типом домінуючих судин (венозні, лімфатичні, артеріовенозні) (Belov S., 1990), а в подальшому ділить на підтипи, ґрунтуючись на ембріологічних характеристиках кожної мальформації (табл. 1.1).

Таблиця 1.1. Модифікована Гамбурзька класифікація судинних мальформацій

Первинна класифікація*
Артеріальні мальформації
Венозні мальформації
Артеріовенозні мальформації
Лімфатичні мальформації
Капілярні мальформації
Комбіновані судинні мальформації
Анатомічна/ембріологічна субкласифікація†
Позастовбурові форми

Дифузні, інфільтративні
Обмежені, локалізовані
Стовбурові форми
Обструкція або звуження
Аплазія, гіпоплазія, гіперплазія
Обструкція внаслідок атрезії або мембранозної оклюзії
Стеноз внаслідок коарктації, шпори або мембрани
Дилатація
Локалізована (аневризма)
Дифузна (ектазія)

Примітка. * Базується на переважанні судинних структур у мальформації; † Базується на анатомії і зупинці розвитку на різних стадіях ембріонального розвитку: позастовбурові форми з ранніх стадій (судини без назви), стовбурові форми від більш пізніх стадій (в більшості названі судини).

Згідно з Гамбурзькою класифікацією виділяють 5 різних видів ВСМ відповідно до домінуючого судинного компонента: артеріальні мальформації (АМ), венозні мальформації (ВМ), артеріовенозні шунтуючі мальформації (АВМ), лімфатичні мальформації (ЛМ) і комбіновані судинні мальформації. Найпоширенішою комбінованою (змішаною) є гемолімфатична мальформація (Lee B. V., Laredo J., 2012).

Спочатку капілярні мальформації не були включені до цієї класифікації, оскільки для них характерний дещо інший клінічний перебіг, проте установчі конференції у Денвері у 1992 році і в Сеулі у 1996 році долучили їх до переліку (Lee B. V., 2013).

Кожну судинну мальформацію в подальшому відносять до однієї з форм – стовбурової або позастовбурової, які виділяють, ґрунтуючись на їх ембріологічній стадії. Клінічний перебіг кожної судинної мальформації залежить від її унікальних ембріологічних характеристик, зокрема, стадії ембріогенезу, на якій відбулося порушення розвитку. Це є причиною різноманітних клінічних проявів і потенційно високого ризику рецидиву після лікування позастовбурових уражень (Lee B. V. et al., 2007).

«Позастовбурові форми» ВСМ виникають, якщо порушення ембріонального розвитку відбувається на ранніх етапах, коли судинна система перебуває на ретикулярній стадії. Позастовбурові форми судинних мальформацій є залишками ембріональної тканини мезодермального походження, яка зберігає властивості мезенхімальних клітин (ангіобластів). Їм властивий потенціал росту і проліферації на фоні внутрішніх (наприклад, менархе, вагітність, гормональні зміни) або зовнішніх (травма, операція) стимулювальних чинників (Enjolras O. et al., 2007), також вони мають високий ризик рецидиву, особливо при субоптимальному лікуванні (Lee V. B., 2008).

Позастовбурові форми ВСМ нерідко проявляються як дифузні або обмежені ураження, які, окрім гемодинамічного впливу, можуть спричиняти механічну компресію навколишніх тканин.

Стовбурові форми ВСМ виникають на пізніших стадіях ембріонального розвитку, під час формування судинних стовбурів. Вони втрачають ембріональні характеристики мезенхімальних клітин і, відповідно, потенційну здатність до росту і проліферації., тобто у них мінімальний ризик рецидиву (Lee V. B., 2008). Для стовбурових форм характерні важчі гемодинамічні розлади. Ці ураження часто проявляються як персистуючі фетальні залишкові вени, у яких не відбулася нормальна інволюція (наприклад, сіднична вена) (Mattassi R., Vaghi M., 2007), або як вади розвитку судинних стовбурів (венозні мембрани, аневризми) (Lee V. B., 2013).

Стовбурові форми в подальшому поділяють на обструктивні і дилатаційні ураження. Однак всі стовбурові форми включають сформовані судини з різного ступеня дефектами розвитку, які коливаються від неповного (незрілого) розвитку (аплазія або гіпоплазія) до надмірного росту (гіперплазія).

У 1982 році Mulliken J. B & Glowacki J. запропонували біологічну класифікацію судинних аномалій, у якій ці ушкодження поділяли відповідно до характеристики їх ендотеліальних клітин. З метою адаптації до клінічних потреб, проведення діагностики і лікування, Jackson et al. у 1993 році запропонували

радіологічну класифікацію, згідно з якою судинні мальформації поділяють за їх гемодинамічними параметрами на мальформації з повільним та швидким кровотоком (табл. 1.2).

Таблиця 1.2. Перша «біологічна» класифікація судинних аномалій

Судинні пухлини	Судинні мальформації
Інфантильна гемангіома	<p><i>Судинні мальформації з повільним кровотоком</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Капілярні мальформації ○ Венозні мальформації (ВМ) ○ Лімфатичні мальформації <p><i>Судинні мальформації з швидким кровотоком</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Артеріальні мальформації (АМ) ○ Артеріовенозна нориця (АВН) ○ Артеріовенозна мальформація (АВМ)

У 1996 році біологічна класифікація була адаптована Міжнародною асоціацією вивчення судинних аномалій (ISSVA – International Society for the Study of Vascular Anomalies) на XI конгресі (Рим, червень, 1996), згідно з якою виділяють проліферативні пухлини, найпоширенішою з яких є гемангіома, та судинні мальформації (Al-Adnani M. et al., 2006, Enjolras O. et al., 2007), які є структурними аномаліями, що уражають капіляри, венули, вени, артерії, лімфатичні канали та комбінації цих структур (табл. 1.3). Особливістю цієї класифікації є системний підхід, у якому гістопатологічні характеристики корелюють з особливостями клінічного перебігу і лікувальних підходів (Kollipara R. et al., 2013).

Судинні мальформації поділяють на мальформації зі швидким і повільним кровотоком, які, в свою чергу, поділяють на капілярні (КМ), венозні (ВМ), лімфатичні і артеріовенозні мальформації (АВМ). Цей поділ має важливе значення, оскільки діагностична і лікувальна тактика для кожного підтипу істотно відрізняється (Blei F., Anglin C., 2011). Виділя-

ють також комплексні (комбіновані) судинні мальформації (Azizkhan R. G., 2013), зокрема капілярні венозні мальформації (КВМ), капілярні лімфатичні мальформації (КЛМ), капілярні лімфатичні венозні мальформації (КЛВМ), лімфатичні венозні мальформації (ЛВМ), капілярні артеріовенозні мальформації (К-АВМ) або лімфатичні артеріовенозні мальформації (Л-АВМ) (табл. 1.3). Для опису багатьох із цих синдромів і терпер використовують епонімічні терміни.

Таблиця 1.3. ISSVA класифікація судинних аномалій, Рим, Італія, 1996 рік

Судинні пухлини	Судинні мальформації
<ul style="list-style-type: none"> • Інфантильна гемангіома • Вроджена гемангіома (ШВГ, НІВГ) • Кितिцева ангиома (з або без синдрому Касабаха–Меріт) • Капошиформна гемангіоендотеліома (з або без синдрому Касабаха–Меріт) • Довгоклітинна гемангіоендотеліома • Інші, рідкісні форми гемангіоендотеліом • Дерматологічні набуті судинні пухлини (піогенна гранульома, мікровенулярна гранульома тощо) 	<p><i>Судинні мальформації з повільним кровотоком</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Капілярні мальформації Винна пляма Телеангіектазія Ангокератома • Венозні мальформації (ВМ) Звичайні спорадичні ВМ Веап синдром Сімейні шкірні і слизові венозні мальформації Гломувенозні мальформації (гломангіома) • Лімфатичні мальформації <p><i>Судинні мальформації з швидким кровотоком</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Артеріальні мальформації (АМ) • Артеріовенозна норичія (АВН) • Артеріовенозна мальформація (АВМ) • Комплексні-комбіновані судинні мальформації КВМ, КЛМ, КЛВМ, ЛВМ, К-АВМ, Л-АВМ

Примітка. К – капілярний, В – венозний, А – артеріальний, АВ – артеріовенозний, М – мальформація. ШВГ – швидкої інволюції вроджена гемангіома, НІВГ – неінволюціонуюча вроджена гемангіома.

Вроджені судинні мальформації і судинні пухлини фундаментально різняться між собою не лише за своїми анатомічними, гістологічними та патофізіологічними особливостями, але й за клінічним перебігом, що підкреслює важливість чіткого розуміння цих двох патологічних станів (Lee B.V., Laredo J., 2012).

Починаючи з 1982 року багато теоретичних досліджень підтверджують істотну відмінність між судинними пухлинами і судинними мальформаціями (Chang M. W., 2003). Маркери судинної проліферації, такі як клітинний ядерний антиген, IV тип колагенази, судинний ендотеліальний фактор росту та основний фактор росту фібробластів значно підвищуються при проліферуючих гемангіомах та залишаються незмінними при судинних мальформаціях (Takahashi K., 1994). Сироватковий рівень судинного ендотеліального фактора росту істотно вищий у пацієнтів з гемангіомами у фазі проліферації, ніж у фазі інволюції, а також при судинних мальформаціях і в контрольній групі (Yu Y. et al., 2006).

Кожна із запропонованих класифікаційних систем має свої переваги і недоліки, тому нерідко використовують їх комбінації, надаючи перевагу одній із них (Mattassi R. et al., 2009). Зокрема, французькі автори відмічають, що класифікація ISSVA більш детально розроблена, базується на клінічних особливостях, реології та етіопатогенезі, тоді як Гамбурзька класифікація побудована в основному на гіпотезі ембріонального розвитку і не має клінічного підтвердження (Dompmartin A., Vakkula M. et al., 2008). Американські автори вважають перевагою Гамбурзької класифікації поділ на стовбурові і позастовбурові форми судинних мальформацій, що дає можливість прогнозувати перебіг, коагуляційні порушення, ускладнення, а класифікацію ISSVA вважають надмірно громіздкою за рахунок використання історичних епонімічних термінів (Lee B. V., 2013).

Впродовж останніх 20 років знання щодо судинних аномалій істотно збагатилися. Визначено генетичну основу багатьох з них, описано нові нозологічні одиниці, патогене-

тичні механізми формування багатьох СА, впроваджено нові способи лікування. Виникла об'єктивна необхідність у перегляді номенклатури і класифікації. Оновлена класифікація судинних аномалій була запропонована і прийнята в квітні 2014 року на генеральній асамблеї Всесвітньої організації з вивчення судинних аномалій (ISSVA), одним з основних завдань якої є впровадження уніфікованої термінології та класифікації (Wassef M. et al., 2014). Основний поділ на судинні пухлини та судинні мальформації збережено. Проте класифікація більш детальна, доволі громіздка, містить окремі генетичні характеристики, супутні коагуляційні порушення, також до неї увійшли раніше не класифіковані нозологічні одиниці (Dasgupta R., Fishman S.J., 2014). Створено два нових розділи: один стосовно мальформацій великих (магістральних) судин (раніше названі як «стовбурові» мальформації); другий – група уражень невизначеного чи спірного походження (пухлини чи мальформації). У таблицях 1.4–1.8 наведена повна класифікація 2014 року, інтерактивна версія документу доступна на сайті www.issva.org, вона містить гіпертекстові посилання, що полегшує навігацію та доступ до різноманітних додатків.

Оскільки оновлена класифікація включає велику кількість нозологічних одиниць, узагальнена оглядова таблиця 1.4 відображає основні класи судинних аномалій.

Перелік основних судинних пухлин подано у відповідному розділі «Пухлини», які поділено на доброякісні, локально агресивні та злоякісні (табл. 1.5). Останні у даній роботі не розглядаються.

Інфантильна гемангіома (ІГ) є найпоширенішою пухлиною дитячого віку, яка зустрічається в популяції з частотою понад 4 % (Kanada K. N. et al., 2012). У класичних випадках ІГ з'являється після народження, росте швидко та повільно зникає (рис. 1.1, 1.2). Третина ІГ супроводжується змінами шкіри відразу після народження, більшість проявляється на другому тижні життя, а глибокі пухлини діагностують на другому-четвертому місяцях життя (Mulliken J. B., Enjolras O., 2004).

ISSVA класифікація судинних аномалій
Запропонована на 20 з'їзді ISSVA, квітень, 2014, Мель-
бурн, Австралія.

Таблиця 1.4. Оглядова таблиця

Судинні аномалії				
судинні пухлини	судинні мальформації			
Доброякісні Локально агресивні або пограничні Злоякісні	прості	комбі-новані ⁰	з магістральних судин	асоційовані з іншими аномаліями
	Капілярні мальформації Лімфатичні мальформації Венозні мальформації Артеріовенозні мальформації* Артеріовенозна фістула*	КВМ, КЛМ, ЛВМ, КЛВМ, КАВМ*, КЛАВМ* інші		

Примітка. ⁰ – дві або більше мальформації в межах одного ураження; * – ураження зі швидким кровотоком.

Таблиця 1.5. ISSVA класифікація судинних пухлин

Доброякісні судинні пухлини
Інфантильна гемангіома
Вроджена гемангіома
зі швидкою інволюцією (Rapidly involuting – RICH) *
без інволюції (Non-involuting – NICH)
з частковою інволюцією (Partially involuting – PICH)
«Tufted» ангиома*
Епітеліоїдна гемангіома
Піогенна гранульома
Інші

Локально агресивні або відмежовані судинні пухлини
Капошиформна гемангіоендотеліома*
Ретиформна гемангіоендотеліома
Папілярна інтралімфатична ангіоендотеліома (ПІА), Dabska пухлина
Змішана гемангіоендотеліома
Саркома Капоши
Інші
Злоякісні судинні пухлини
Ангіосаркома
Епітеліоїдна гемангіоендотеліома
Інші

Примітка. * – деякі ураження можуть поєднуватися з тромбоцитопенією та/або коагулопатією споживання.

**Таблиця 1.6. ISSVA класифікація судинних мальформацій.
Прості судинні мальформації**

Прості судинні мальформації I
Шкірні та/або слизові КМ (так звані винні плями)
КМ з аномаліями ЦНС та/або очей (синдром Стерджа–Вебера)
КМ з КМ–АВМ
КМ у складі мікроцефалія–капілярні мальформації
КМ у складі мегаенцефалія–капілярні мальформації–полімікрогірія
Телеангіектазія
Спадкова геморагічна телеангіектазія (різні типи)
Інші
Вроджена шкірна мармурова телеангіектазія
Простий невус / «укус лелеки», «поцілунок ангела»
Інші
Прості судинні мальформації II
Лімфатичні мальформації (ЛМ)
Прості (кістозні) ЛМ
Макрокістозні ЛМ

Мікрокістозні ЛМ
Змішані кістозні ЛМ
Генералізовані лімфатичні аномалії (ГЛА)
ЛМ в складі синдрому Горам
Тунельний тип ЛМ
Первинна лімфедема (різні види)
Інші
Прості судинні мальформації Ib
Первинна лімфедема
Синдром Нонне–Мілрой
Первинна спадкова лімфедема
Лімфедема–дистіхіаз
Гіпотрихоз–лімфедема–телеангіектазія
Первинна лімфедема з мієлодисплазією
Первинна генералізована лімфатична аномалія
Лімфедема–атрезія хоан
Прості судинні мальформації III
Звичайні ВМ
Спадкові ВМ шкірно-слизові (ВМШС)
Синдром невус у формі блакитної гумової кульки (blue rubber bleb nevus syndrome VM, Bean syndrome)
Гломувенозні мальформації (ГВМ)
Внутрішньочерепні кавернозні мальформації (різні види)
Інші
Прості судинні мальформації IV
Артеріовенозні мальформації (АВМ)
Спорадичні
У складі геморагічної телеангіектазії
Інші
Артеріовенозна фістула (АВФ) (вроджена)
Спорадична
У складі геморагічної телеангіектазії
Інші

**Таблиця 1.7. ISSVA класифікація судинних мальформацій.
Комбіновані судинні мальформації**

Комбіновані судинні мальформації*		
КМ+ВМ	Капілярні-венозні мальформації	КВМ
КМ+ЛМ	Капілярні-лімфатичні мальформації	КЛМ
КМ+АВМ	Капілярні-артеріовенозні мальформації	КАВМ
ЛМ+ВМ	Лімфатичні-венозні мальформації	ЛВМ
КМ+ЛМ+ВМ	Капілярні-лімфатичні-венозні мальформації	КЛВМ
КМ+ЛМ+АВМ	Капілярні-лімфатичні-артеріовенозні мальформації	КЛАВМ
КМ+ВМ+АВМ	Капілярні-венозні-артеріовенозні мальформації	КВАВМ
КМ+ЛМ+ВМ+АВМ	Капілярні-лімфатичні-венозні-артеріовенозні мальформації	КЛВАВМ

Примітка. * – дві або більше судинних мальформацій в межах одного ураження.

**Таблиця 1.8. ISSVA класифікація судинних мальформацій.
Аномалії магістральних судин**

Аномалії магістральних судин («стовбурові форми» судинних мальформацій)
Ураження
Лімфатичні
Венозні
Артеріальні
Аномалії
Відходження
Напрямку
Кількості
Протяжності
Діаметра (аплазія, гіпоплазія, ектазія/аневризма)
Клапанів
Комунікацій (АВФ)
Персистування (ембріональних судин)



Рис. 11. Хлопчик С., інфантильна гемангіома носа: А – фото на другу добу після народження, зміни шкіри відсутні; В – фото у віці 4 місяці; С – фото у віці 11 місяців.

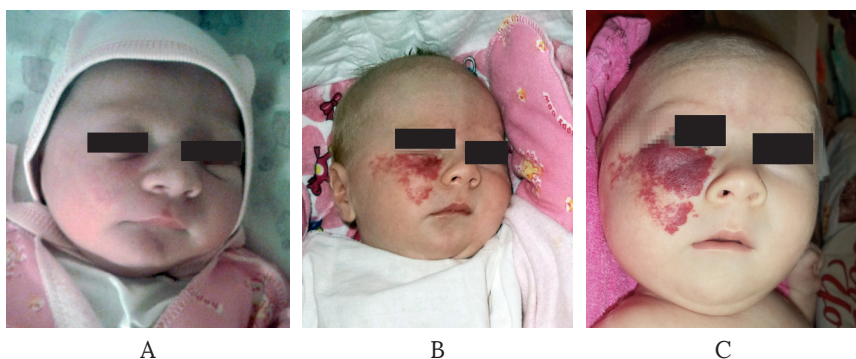


Рис. 12. Дівчинка Р., інфантильна гемангіома обличчя: А – фото у віці 4 дні, світло-рожева пляма під правою нижньою повікою; В – фото у віці 2 місяці; С – фото у віці 4 місяці демонструють швидкий ріст ІГ.

ІГ утворені в основному проліферуючими ендотеліальними клітинами та перицитами. Цим ендотеліальним клітинам властиві унікальні імуногістохімічні маркери, такі як глюкозотранспортний протеїн 1 (Glut-1), антиген Lewis Y, Fcγ II рецептор (FcγRII) та мерозин, які також виявляють у плацентарних ендотеліальних клітинах та інших бар'єрних судинах кров-тканина (наприклад мозок, сітківка).

Вроджені гемангіоми зустрічаються значно рідше. Вони досягають свого максимального розміру до народження, можуть зазвати повної інволюції протягом першого року життя (рис. 1.3), також їх розмір може залишатися незмінним або інволюція може бути частковою (Mulliken J. B., Enjolras O., 2004; Boon L. M. et al., 1996). Відповідно до зазначених особливостей клінічного перебігу виділяють три типи вроджених гемангіом: зі швидкою інволюцією, без інволюції та з частковою інволюцією. Вони утворені в основному капілярними часточками, у яких ендотеліальні клітини не відображають Glut-1 (Nosher J. L. et al., 2014) і поєднуються з великими екстрало-

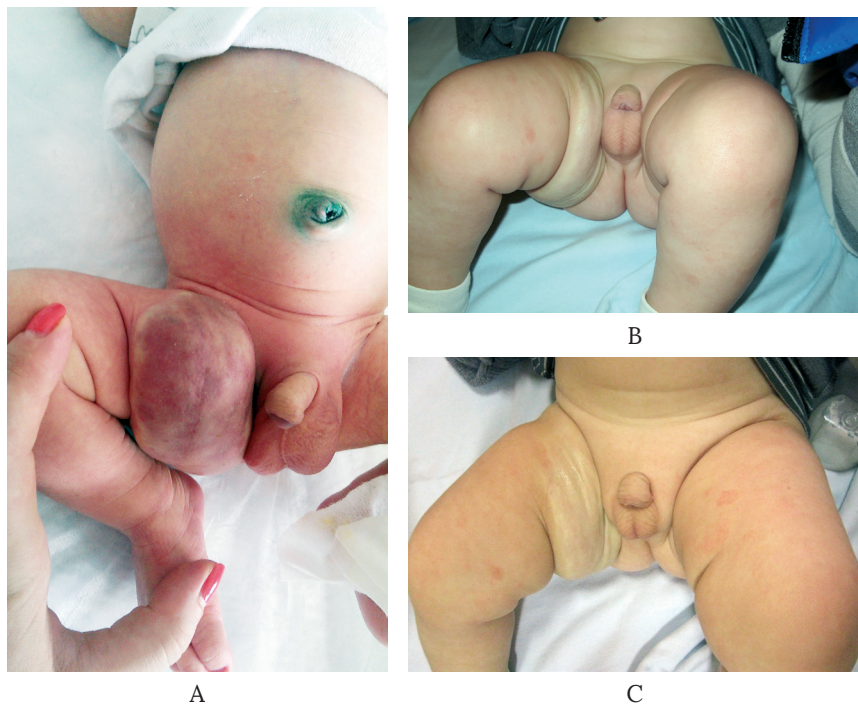


Рис. 1.3. Хлопчик Я., вроджена гемангіома зі швидкою інволюцією в ділянці медіальної поверхні верхньої третини правого стегна (супутній діагноз – голівчаста гіпоспадія). Природний перебіг, лікування не проводиться: А – 5 доба після народження; В – у віці 6 місяців; С – у віці 9 місяців.

булярними венами, артеріями і лімфатичними судинами. Вроджені гемангіоми зі швидкою інволюцією можуть поєднуватися з транзиторною тромбоцитопенією і коагулопатією споживання (Baselga E. et al., 2008).

Серед локально агресивних пухлин найчастіше зустрічаються гемангіоендотеліома і китицева (tufted) ангиома. Пухлини є доброякісними, вони не мають тенденції до малигізації, проте можуть захоплювати значні ділянки тіла і викликати ускладнення (Adams D. M., Hammill A., 2014). Клінічними проявами китицевої ангиоми є коричневі або еритематозні бляшки, які з'являються у дитячому або юнацькому віці. Описано декілька випадків, що пухлини проявлялися з народження і супроводжувалися гіпергідрозом і гіпертрихозом. Китицева ангиома утворена невеликими китицями капілярів, які оточені серпоподібними судинами, поширюється на шкіру та підшкірну клітковину. Капошиформна гемангіоендотеліома, крім шкіри та підшкірної клітковини, може уражати глибокі тканини, їй властивий більш агресивний перебіг.

Реактивні судинні проліферативні ураження подано разом з доброякісними пухлинами. Чіткий поділ між реактивною чи пухлинною природою проліферації не завжди очевидний, тому існують розбіжності щодо деяких уражень, зокрема, піогенної гранульоми (Godfraind C. et al., 2013), веретенноклітинної гемангіоми (Battocchio S. et al., 1993), епітеліоїдної гемангіоми (Sun Z. J. et al., 2006). Деякі рідкісні судинні пухлини не включено до таблиці, де вказано «інші», оскільки кількість описаних рідкісних уражень швидко зростає, їх опис можна знайти у спеціалізованих періодичних виданнях.

Судинні мальформації поділяють на 4 групи: прості мальформації, комбіновані мальформації, мальформації магістральних судин та мальформації, асоційовані з іншими аномаліями. «Мальформації магістральних судин» – це термін, який, згідно з Гамбурзькою класифікацією, прийшов на зміну терміна «стовбурові».

Прості судинні мальформації

Більшість судинних мальформацій утворені одним видом судин (капіляри, лімфатичні судини, вени), за винятком артеріовенозних мальформацій (АВМ), які утворені артеріями, венами, капілярами (табл. 1.6). АВМ розглядають не як комбіновані мальформації артеріальних і венозних судин, а як окреме захворювання, у формуванні якого беруть участь декілька видів судин. Вроджені артеріовенозні фістули також не вважають комбінованою судинною мальформацією.

Капілярні мальформації в основному уражають шкіру і слизові оболонки, мають вигляд плями від рожевого (рис. 1.4) до темно-червоного кольору, часто згадуються як «винні плями». Вони наявні при народженні і зазвичай існують протягом усього життя.



Рис. 1.4. Хлопчик А., 8 місяців. Капілярні плями лівої нижньої кінцівки.

КМ можуть ставати темнішими та потовщуватися, ставати рельєфними, поєднуюватися з прискореним ростом м'яких тканин і кісток (Al-Adnani et al., 2006). Вони також можуть поєднуватися з іншими судинними та несудинними аномаліями, синдромами. Окремі види КМ, які розташовані по серединній лінії голови, на чолі або потилиці, на повіках або переніссі, можуть з часом світліти і поступово зникати, зазвичай до 5-річного віку. Їх називають «простий невус» або «поцілунок ангела».

Лімфатичні мальформації (ЛМ) утворені різноманітними лімфатичними каналами або кістами, вистелені ендотеліальними клітинами з лімфатичним фенотипом. Виділяють макрокістони, мікрокістозні та змішані ЛМ. Не існує єдиного консенсусу стосовно визначення макрокістозних та мікрокістозних ЛМ (Elluru R. G. et al., 2014). З практичної точки зору ос-

новною відмінністю є те, що макрокістозні ЛМ можна успішно аспірувати і вони краще піддаються місцевому лікуванню з використанням склерозуючих та імуномодулювальних середників, що супроводжується клінічно значимим зменшенням їх розмірів (рис. 1.5).

На противагу макрокістозним, мікрокістозні ЛМ складно піддаються лікуванню (рис. 1.6).

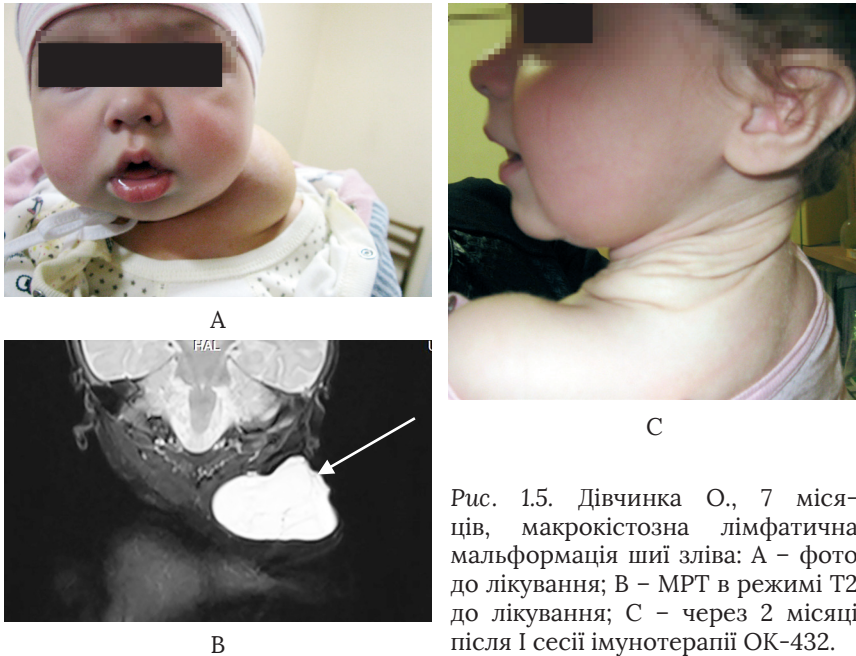


Рис. 1.5. Дівчинка О., 7 місяців, макрокістозна лімфатична мальформація шиї зліва: А – фото до лікування; В – МРТ в режимі Т2 до лікування; С – через 2 місяці після I сесії імунотерапії ОК-432.

Генералізовані лімфатичні аномалії (ГЛА) визначають як багатовогнищеві ЛМ, які можуть уражати шкіру, поверхневі м'які тканини, черевну та грудну порожнини, нерідко захоплюють і кістки (Trenor C. C., Chaudry G., 2014). Може виникати ексудація хильозної рідини в плевральну, перикардіальну, перитонеальну порожнини. Ураження кісток зазвичай являють собою не прогресуючі субкортикальні вогнища. Відмінними є кісткові ураження при хворобі Горама–Стаута, яку також називають хворобою зникнення кісток, оскільки для

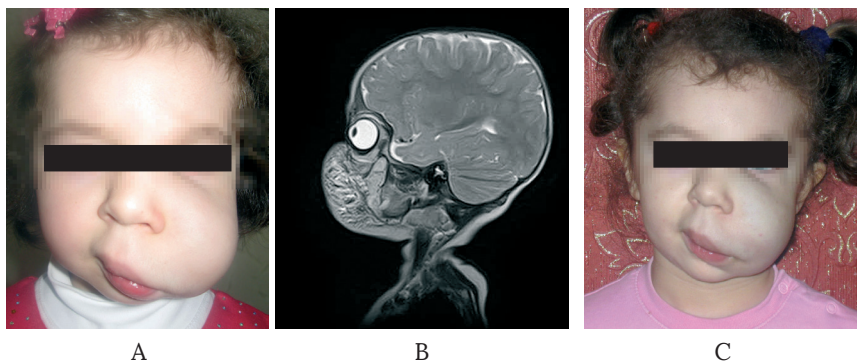


Рис. 1.6. Дівчинка 3., 4 роки, мікрокістозна лімфатична мальформація лівої половини обличчя: А – фото до лікування; В – МРТ в режимі Т2 до лікування; С – через 2 місяці після ІІІ сесії склеротерапії доксицикліном.

неї характерний прогресуючий остеолізіс однієї або декількох кісток, ураження поширюється на сусідні м'які тканини (Lala S. et al., 2013). Захворювання також поширюється на вісцеральні порожнини з виникненням хілотораксу, хілоперитонеуму. В обох випадках ураження кісток можливі патологічні переломи.

Первинну лімфедему (рис. 1.7, 1.8) вважають підтипом ЛМ, що розвивається як наслідок первинного дизембріогенезу лімфатичних судин (MacLellan R. A., Greene A. K., 2014). На даний час встановлено численні мутації, які лежать в основі різноманітних типів лімфедеди (Nguyen H-L. et al., 2014).

Венозні мальформації (ВМ) часто проявляються як синюшні утворення на поверхні шкіри при поверхневому розташуванні або м'які підшкірні пухлиноподібні утворення при більш глибокій локалізації, а також можуть уражати всі шари внутрішніх органів (Lee B. V. et al., 2007). Морфологічно ВМ можуть бути вогнищевими, багатовогнищевими та дифузними, останні, як правило, уражають увесь м'яз або кінцівку (рис. 1.9).

Характерною ознакою ВМ є м'яка консистенція, податливість при натисканні та здатність до збільшення у розмі-



А



В

Рис. 1.7. Хлопчик Т., 9 місяців. Первинна лімфедема правої нижньої кінцівки (фото): А – різниця діаметра нижніх кінцівок; В – лімфатичний набряк м'яких тканин стопи і гомілковостопного суглоба справа.



Рис. 1.8. Дівчинка Т., 2,5 роки. Первинна лімфедема лівої верхньої кінцівки.



Рис. 1.9. Хлопчик Г., 3 роки. Обширні венозні мальформації лівої нижньої кінцівки, сідничної, поперекової ділянок.

рах при підвищенні венозного тиску, наприклад при пробі Вальсальви або при напруженні (Dasgupta R., Patel M., 2014). У результаті сповільнення руху крові у морфологічно змінених судинах відбувається тромбоутворення, що є причиною болювого синдрому. Утворюються гіалінові організовані тромби (флеболіти), які можна пропальпувати, а також візуалізувати при використанні променевого методу дослідження. Для ВМ характерні коагуляційні розлади (Dompmartin A. et al., 2008).

ВМ можуть бути видимі при народженні, а у випадку глибоких між'язових локалізацій вперше проявляються у старшому віці болем, який провокується інтенсивним фізичним навантаженням (Vogel S. A. et al., 2013). ВМ можуть виникати спорадично або бути спадковими, поєднуватися з іншими аномаліями, входить до складу синдромів.

Як спорадичні, так і спадкові ВМ утворені сіткою вен зі стоншеними стінками, дефектами у гладком'язових клітинах середньої оболонки, які пронизують навколишні тканини.

Артеріовенозні мальформації (АВМ) є потенційно найагресивнішим видом судинних мальформацій. Вони утворені аномально розвиненими артеріями, венами і капілярами, можуть містити прямі артеріовенозні комуніканти, що спричиняє шунтування крові (Uller W. et al., 2014). Вони можуть проявлятися як псевдокапілярні мальформації з локальною гіпертермією або пульсацією, інколи над ними можна вислухати шум, ураження має тенденцію до прогресування з ускладненнями. Швидкий ріст АВМ відмічають у підлітковому періоді та у молодому дорослому віці (Liu A. S. et al., 2010), з прогресуванням пов'язані ускладнення, такі як болювий синдром, виразки, кровотеча, зрідка – серцева недостатність внаслідок шунтування крові.

АВМ та артеріовенозна нориця можуть бути спорадичними захворюваннями або зустрічатися у пацієнтів з спадковою геморагічною телеангієктазією (McDonald J. et al., 2011), іншими аномаліями.

Комбіновані судинні мальформації

Комбіновані судинні мальформації включають дві або більше судинні мальформації в межах одного ураження. Це можуть бути прості мальформації, мальформації магістральних судин або комбінації обох видів (табл. 1.7). Деякі комбіновані мальформації поєднуються з шкірними КМ та супутніми ВМ, ЛМ, АВМ або ВМ з ЛМ.

Мальформації магістральних судин

Ці мальформації уражають артерії, вени, лімфатичні судини великого діаметра. Вони включають аномалії у відходженні судин, їх прямуванні, кількості, довжині, діаметрі (аплазія, гіпоплазія, ектазія/аневризма) та патологію клапанів. Уроджена артеріовенозна нориця та персистуючі ембріональні вени також входять до цього переліку (див. табл. 1.8, ст. 21).

Судинні мальформації, асоційовані з іншими аномаліями

Судинні мальформації (прості та/або магістральних судин) можуть поєднуватися з аномаліями кісток, м'яких тканин, внутрішніх органів. Ці несудинні аномалії найчастіше проявляються прискореним, зрідка – уповільненим ростом кісток та/або м'яких тканин. Більшість із цих поєднань мають епонімічні назви, що подано у таблиці 1.9.

**Таблиця 1.9. ISSVA класифікація судинних мальформацій.
Судинні мальформації, асоційовані з іншими аномаліями**

Синдром Кліппеля–Треноне:	КМ+ВМ+/-ЛМ+надмірний ріст кінцівки
Синдром Паркса Вебера:	КМ+АВФ+ надмірний ріст кінцівки
Синдром Сервел–Марторел:	ВМ кінцівки+сповільнений ріст кісток
Синдром Стерджа–Вебера:	лицьові+лептоменінгеальні КМ+аномалії розвитку очей +/- надмірний ріст кісток та/або м'яких тканин
КМ кінцівок+врожена непрогресуюча гіпертрофія кінцівок	
Синдром Мафучі:	ВМ+довгоклітинна гемангіома+енхондрома

Макроцефалія–КМ (М–КМР)
Мікроцефалія–КМ
CLOVES синдром: ЛМ+ВМ+КМ+/-АВМ+надмірний ріст жирової тканини
Синдром Протея: КМ, ВМ, та/або М+асиметричний соматичний надмірний ріст
Синдром Банаян–Рілі–Рувалькаба: АВМ+ВМ+макроцефалія, надмірний ріст жирової тканини

Попередньо не класифіковані судинні аномалії

Незначна кількість судинних мальформацій не увійшла до попередніх класифікацій, оскільки не було остаточно визначено, є вони пухлинами чи мальформаціями, або їх клінічні та патоморфологічні особливості остаточно не з'ясовані. Основними не класифікованими ураженнями є верукозна гемангіома і ангіокератома (Tennant L. B. et al., 2006), мультифокальний лімфангіоендотеліоматоз з тромбоцитопенією/шкірновісцеральний ангіоматоз з тромбоцитопенією, капошиформний лімфангіоматоз (North P. E. et al., 2004; Prasad V. et al., 2005), фосфатази та тензиногомологічний тип (PTEN) гамартома м'яких тканин та «ангіоматоз» м'яких тканин (Kurek K. C. et al., 2012) (табл. 1.10).

**Таблиця 1.10. ISSVA класифікація судинних мальформацій.
Раніше не класифіковані судинні аномалії**

Верукозна гемангіома
Ангіокератома
Мультифокальний лімфангіоентоліоматоз з тромбоцитопенією/шкірно-вісцеральний ангіоматоз з тромбоцитопенією (МЛТ/ШАТ))
Капошиформний лімфангіоматоз
PTEN (тип) гамартома м'яких тканин / ангіоматоз м'яких тканин

Генетичні причини судинних аномалій та інші додатки

Протягом останніх років швидко розвивається молекулярна генетика, все більше СА мають підтверджену гене-

тичну мутацію. Багато з ідентифікованих генів є причиною спадкових захворювань, проте встановлено, що численні мальформації розвиваються як наслідок постзиготних соматичних мутацій (Nguyen H-L. et al., 2014). Оскільки список ідентифікованих генетичних аномалій швидко збільшується, вони не включені в основні таблиці класифікації, а виділені в окремі додатки.

Переваги молекулярної генетики є очевидними в галузі вивчення судинних аномалій. Доведено, що інфантильна гемангіома є проліферуючою пухлиною, що виникає в результаті мутації ендотеліальних клітин-попередників. Є сім'ї зі схильністю до появи гемангіом, що наводить на думку про імовірність мутації зародкової лінії. Ідентифіковано гени деяких спадкових судинних мальформацій та вивчено патогенез на трансгенних лабораторних мишах.

Хоча судинні мальформації виникають як структурні порушення, вони не є незмінними. Динамічними є АВМ; вони прогресивно збільшуються у розмірах і рецидивують після видалення. Можливо, плюрипотентні клітини, які знаходяться у стінці судин, відіграють провідну роль у рості та виникненні рецидивів АВМ. Проліферативна активність виникає у ділянках тромбозів при венозних мальформаціях, призводячи до пухлиноподібного ураження, такого як папілярна ендотеліальна гіперплазія Масона, інтраваскулярна піогенна гранульома (Fishman S. J. et al., 2013), високотітинна гемангіоендотеліома (Perkins P., Weiss S. W., 1996). Реактивний ангиогенез можна спостерігати і у випадку макрокістозних ЛМ (Kuo T., Gomez L. G., 1979). Генералізовані лімфатичні аномалії в кістках, внутрішніх органах і м'яких тканинах можуть повільно прогресувати, що спонукає до виникнення запитання: чи доцільним є збереження старого терміна «лімфангіоматоз»? Рідкісна судинна пухлина, що мала назву «капошиформний лімфангіоматоз» виникає на фоні існуючих лімфатичних мальформацій. Хірургам добре відомо, що неповне видалення ЛМ дає поштовх до регенерації каналів та формування пухирців у шкірі та в рубцевій тканині (рис. 1.10).

Мікроскопічне дослідження видалених рецидивних АВМ нерідко виявляє сітку проліферуючих капіляроподібних судин. Швидке прогресування АВМ може бути наслідком ангиогенезу та/або судинного ремоделювання. Ця гіпотеза підтверджена гістохімічними дослідженнями (Hashimoto T. et al., 2001).

У рідкісних випадках судинні мальформації є передумовою виникнення злоякісних пухлин, зокрема лімфедема може бути джерелом саркоматозного розмноження (Brieler H. S., Müller-Wiefel H., 1975).

Жодна із запропонованих класифікацій захворювань людини не є досконалою. Простий дихотомічний поділ судинних аномалій на пухлини і мальформації впровадив концептуальні рамки, в які вкладаються особливості клінічного перебігу і лікувальної тактики. Проте не слід ставати заручником термінів прийнятої номенклатури. Наприклад, інфантильна гемангіома може мати великі живильні артерії і дренажні вени, що супроводжується перерозподілом крові, серцевою недостатністю, що нагадує артеріовенозні мальформації. «Люди думають категоріями» – написав Steven Pinker (1999), американський психолінгвіст. Класифікація захворювань є успішною лише у тому випадку, коли вона має за мету встановлення точного діагнозу, допомагає у плануванні лікування та спрямовує у вивченні патогенезу. Бінарна класифікація судинних аномалій є біологічною за своєю сутністю, у якій властивості клітин корелюють з клінічним перебігом. Вона має практичне застосування – в багатьох випадках ретельний анамнез та повторні клінічні обстеження дозволяють



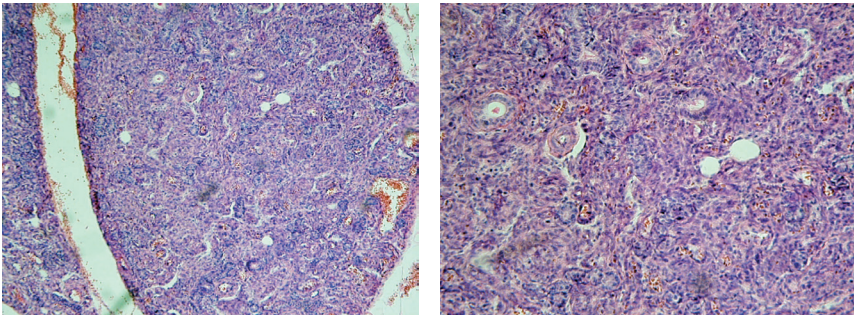
Рис. 1.10. Хлопчик Г., 6 років, 3 роки після резекції лімфатичної мальформації шиї. Шкірні лімфатичні вузлики за ходом післяопераційного рубця.

встановити вірний діагноз без застосування додаткових методів обстеження.

Патогістологічна характеристика судинних аномалій

За свідченням авторів біологічної класифікації (Mulliken and Glowacki, 1982), для диференціювання судинних пухлин і судинних мальформацій достатньо світлової мікроскопії з забарвленням препарату гематоксиліном-еозином. Імуногістохімічні способи дослідження, впроваджені в практику пізніше, дозволяють уточнити діагноз у сумнівних, за результатами звичайної мікроскопії, випадках.

Загалом для судинних пухлин характерна проліферація ендотеліальних клітин. Проліферативна фаза гемангіоми характеризується процесом ангиогенезу в пухлині. Пухлина складається з розширених ендотеліальних клітин, які швидко діляться і формують конгломерат синусоїдальних судинних каналців (Frieden I. J. et al., 2005), просвіт судин не визначається (рис. 1.11, А). Для клітин характерне високе співвідношення ядро/цитоплазма (рис. 1.11, В). Васкуляризація здійс-



А

В

Рис. 1.11. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксиліном-еозином. ІГ, фаза проліферації: А – збільшення $\times 10$. Густе скупчення клітин, просвіт судинних синусоїдальних каналців важко визначити; В – збільшення $\times 20$. Ядро займає майже усю площу клітини.

нююється розширеними артеріями та дренується зміненими венами.

Фаза інволюції характеризується пригніченням ангиогенезу і апоптозом ендотеліальних клітин. Ендотеліальні клітини пухлини сплющуються, судинні канали розширюються, пухлина набуває часточкової структури з подальшою заміною на фіброзно-жирову строму (рис. 1.12). Із збільшенням фіброзної тканини зменшується кількість судинних каналів.

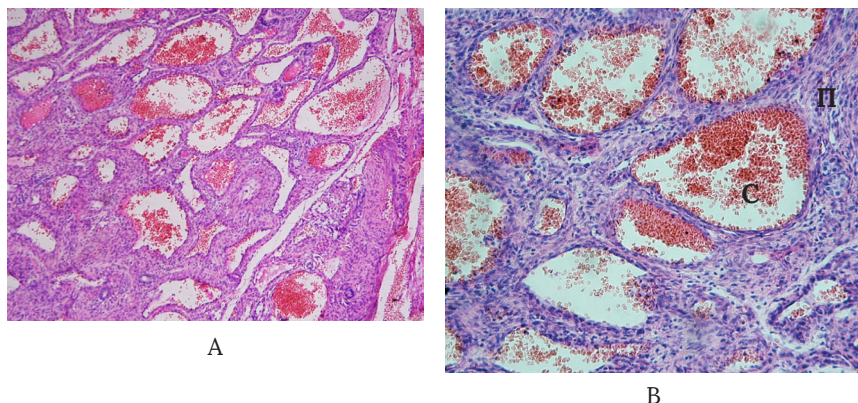


Рис. 1.12. ІГ, фаза інволюції. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксиліном-еозином: А – збільшення $\times 10$; В – збільшення $\times 20$. Диференціюються розширені судинні канали, у просвіті яких еритроцити (С) і дрібні вогнища проліферації (П).

У 2000 році North P. E. і співавтори опублікували повідомлення, що для інфантильної гемангіоми у всіх фазах розвитку характерним є глюкозотранспортний білок GLUT1, який виявлено в тканині ІГ у дітей віком від 1 місяця до 11 років. При судинних мальформаціях у пацієнтів віком від 5 до 75 років GLUT1 не знайдено (North et al., 2000). Диференціювати гемангіоми і АВ мальформації запропоновано також за наявністю нервових волокон, які виявляють у судинних мальформаціях та не визначають у тканині гемангіоми (Adegboyega et al., 2005).

Тригери ангиогенезу та інволюції пухлини невідомі.

Китицева (tufted) ангиома і капозиформна гемангіоендотеліома. Ці судинні пухлини зустрічаються рідко, є агресив-

нішими і більш інвазивними, ніж інфантильна гемангіома (Fevurly R. D., Fishman S. J., 2012). Кितिцева ангиома і капошиформна гемангіоендотеліома мають багато спільних клінічних і гістологічних особливостей, зокрема, обидві пухлини зазвичай наявні при народженні, проте інколи можуть клінічно проявлятися і постнатально, для них характерне одностороннє ураження з типовою локалізацією в ділянці тулуба, плеча, стегна, або у ретроперитонеальному просторі. Кितिцева ангиома має вигляд еритематозної плями або бляшки і гістологічно представлена дрібними кितिцями капілярів (рис. 1.13).

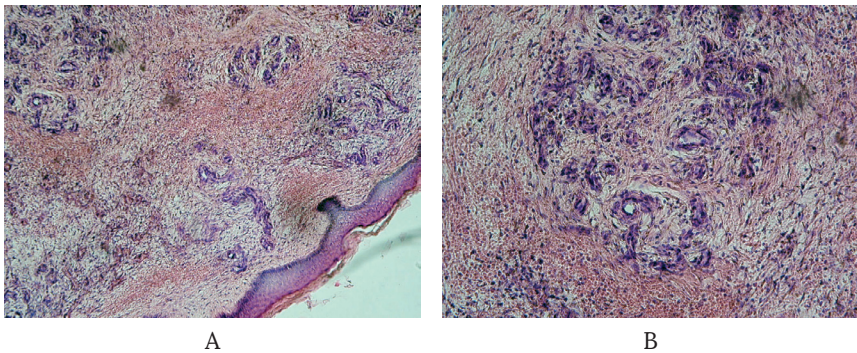


Рис. 1.13. Кितिцева ангиома. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксином-еозином: А – збільшення $\times 10$: дрібні скупчення капілярів («кितिці») в дермі; В – збільшення $\times 20$: «кितिці» складаються з капілярів, оточених колагеном.

Капошиформна гемангіоендотеліома зазвичай займає велику площу, має червоно-фіолетове забарвлення, оточена екімозами, не має чітко окреслених меж (Enjolras O. et al., 2008). Можливі генералізовані петехії як прояв тромбоцитопенії на фоні феномену Казабаха–Меріт. Гістологічно виявляється інфільтрація тканин ендотеліальними клітинами.

Загалом судинні мальформації можуть бути поодинокими, множинними, локальними або поширюватися через м'якотканинні структури, захоплювати порожнини, м'язи, жирову, кісткову тканини або нервово-судинні структури, суглоби. При мікроспічному дослідженні усі судинні мальформації

являють собою нерівномірно розширені судинні канали, які мають стінку різної товщини і вистелені зрілими ендотеліальними клітинами (Mulliken and Glowacki J., 1982, Fishman and Mulliken, 1993).

Капілярні мальформації (КМ) утворені розширеними капілярами і венулами (рис. 1.14, А), які розташовані поверхнево в шкірі (Mills et al, 1997). Ці аномальні судини, як правило, округлої форми, їх стінки містять мінімальну кількість колагену і перицитів (рис. 1.14, В), порівняно з стінкою нормального капіляра (рис. 1.14, С) вкриті плоским, видовженим, мітотично неактивним ендотелієм (Kozakevich and Mulliken, 2013).

Уражені судини повільно розширюються з часом, набувають темнішого кольору, у підліткову віці можуть приєднува-

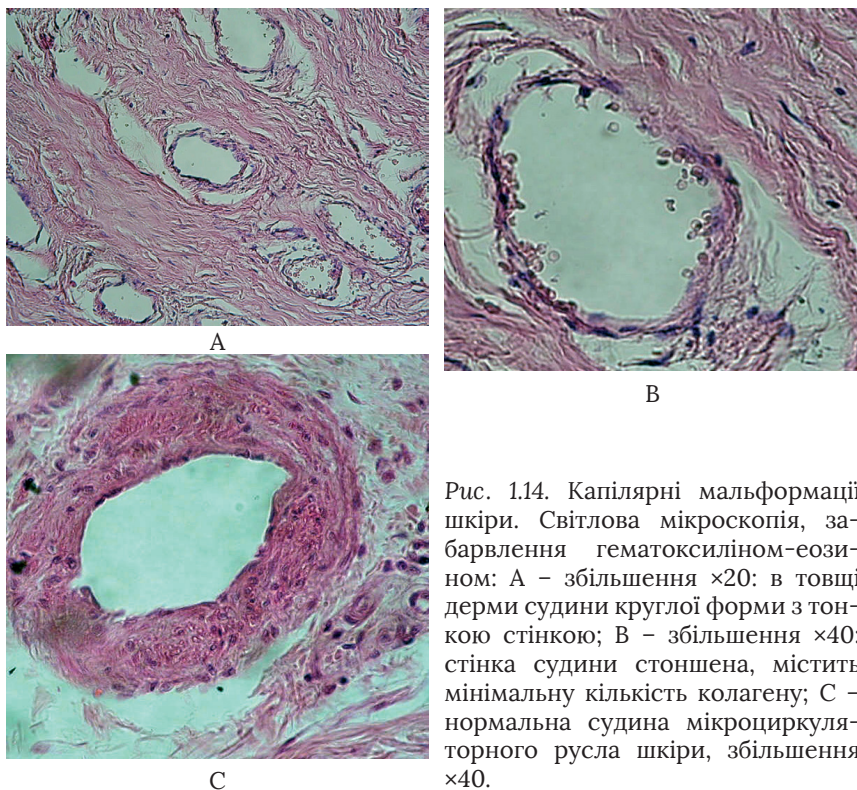


Рис. 1.14. Капілярні мальформації шкіри. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксиліном-еозином: А – збільшення $\times 20$: в товщі дерми судини круглої форми з тонкою стінкою; В – збільшення $\times 40$: стінка судини стоншена, містить мінімальну кількість колагену; С – нормальна судина мікроциркуляторного русла шкіри, збільшення $\times 40$.

тися вузликів ектазії, які прогресують з віком (Klarman and Yao, 2001). Поверхня шкіри стає нерівною, нагадує бруківку, гістологічно це проявляється розширенням судин більш глибоких шарів шкіри, підшкірної клітковини, м'язів, формуванням вузлів з конгломератів судин, фіброзними змінами дерми, закупорюванням фолікулів і утворенням перифолікулярних мікроабсцесів. КМ часто поєднуються з вадами розвитку м'яких тканин і кісток.

Венозні мальформації (ВМ) утворені каналцями різного діаметра, які вистелені плоским неактивним ендотелієм і оточені нерівномірно розподіленими гладком'язовими клітинами. При ВМ визначаються дефіцит внутрішньої еластичної пластини та місцями – відсутність гладком'язових волокон у стінках судин (рис. 1.15), що призводить до прогресуючої ектазії (North P. E. and Mihm M. C., 2001).

У просвіті ВМ часто виявляють тромби на різних стадіях організації, флеболіти. Деякі тромби реканалізуються, в ділянках інших тромбів виникають інтраваскулярна папілярна гіперплазія, вегетація, так звана «пухлина Масона», вперше описана автором у 1923 році (Kozakewich H. P., Mulliken J. B.,

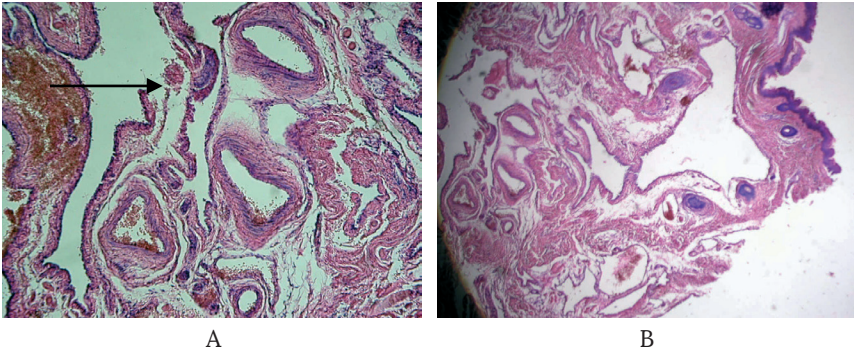


Рис. 1.15. Венозна мальформація шкіри. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксиліном-еозином: А – збільшення $\times 10$: судини різного діаметра і форми, зі стінками різної товщини, в окремих судинах стінка відсутня (вказано стрілкою), у порожнині судинних каналів еритроцити; В – збільшення $\times 4$, у товщі дерми судинні каналці різної форми і розмірів, з стінками різної товщини.

2013). Ці гістологічні зміни розглядають як реактивну проліферацію ендотелію у відповідь на тромбоутворення.

Гістологічні знахідки при АВМ значно різняться залежно від локалізації ураження та віку пацієнта (Kozakewich H. P., Mulliken J. B., 2013). Загальними ознаками є шар артерій великого калібру, тонкостінні вени та різноманітні компоненти дрібних судин (рис. 1.16). Товстостінні артерії мають різний діаметр, навіть на ділянках невеликої протяжності, що проявляється їх звивистим контуром, який виявляють при проведенні ангиографії.

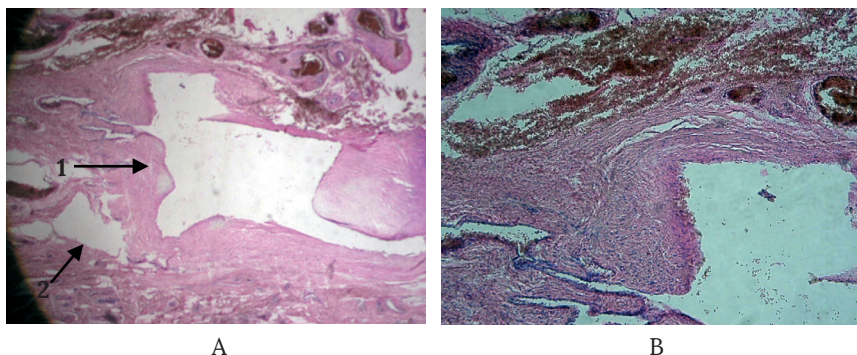
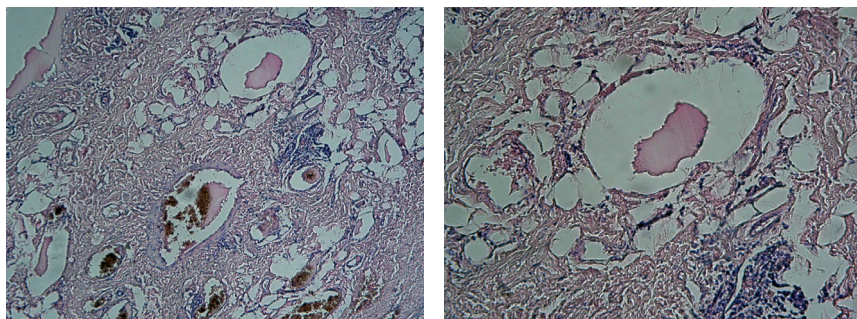


Рис. 1.16. АВМ. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксиліном-еозином: А – збільшення $\times 4$, артерія нерівномірного діаметра з товстою стінкою (1), тонкостінні вени (2); В – збільшення $\times 10$, у стінки артерії недиференційовані шари.

Лімфатичні мальформації при гістологічному дослідженні являють собою каналці різного розміру з незначно вираженим ендотеліальним вистиланням та ділянками кубоподібного ендотелію. Канальці малого діаметра мають лише ендотеліальне вистилання, а великі містять нерівномірно розташовані гладком'язові волокна. Стінки судин різної товщини. Просвіти деяких каналців порожні, інші містять блідий еозинофільний білок, скупчення лімфоцитів, іноді гемосидеринофаги, еритроцити (рис. 1.17).

Стінки великих кіст є товстими, до їх складу входять фіброзна тканина з міофібробластами, поодинокими гладком'язовими клітинами, ендотелій на деяких ділянках відсутній (Kozakevich H. P. and Mulliken J. B., 2013).

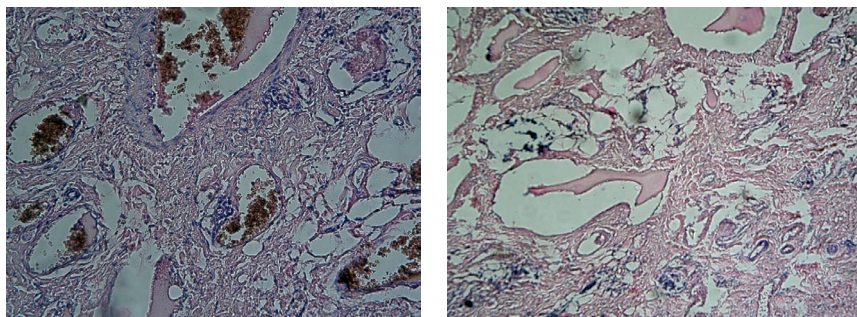


А

В

Рис. 1.17. ЛМ. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксилином-еозином: А - збільшення $\times 10$, каналці різного розміру, окремі мають тонку стінку (1), в інших стінка відсутня (2), у просвіті містяться еритроцити та рідина; В - збільшення $\times 20$, везикули без виражених стінок, у просвіті - рідина.

Шкірна форма ЛМ (часто позначається латинським терміном «*lymphangioma circumscriptum*») представлена просоподібними папулами, які переважно локалізовані в одній ділянці (Marler J. J., Mulliken J. B., 2005). При гістопатологічному дослідженні виявляють, що папілярний шар дерми розширений тонкостінними каналцями, з формуванням везикулів, вповнених прозорою рідиною, інколи кров'ю (рис. 1.18). Стін-



А

В

Рис. 1.18. Шкірна ЛМ. Світлова мікроскопія. А - збільшення $\times 20$, папілярний шар дерми з тонкостінними каналцями, вповненими переважно еритроцитами; В - збільшення $\times 10$, папілярний шар дерми з формуванням везикулів, вповнених рідиною, які не містять формених елементів крові.

ки каналців зазвичай утворені лише базальною мембраною і ендотелієм. Захворювання нерідко ускладнюється утворенням виразок, інфікуванням, приєднанням запалення, тромбозу. Має високий ризик рецидиву після хірургічного видалення.

Раніше вважали, що збільшення розмірів судинних мальформацій відбувається виключно за рахунок накопичення рідини в їх просвіті. Проте згодом виявлено проліферативну активність капілярів, переважно в АВМ (Meijer-Jorna et al., 2007). Не виключено, що повільні проліферативні процеси відбуваються і в судинних мальформаціях з повільним кровотоком, чим можна пояснити їх рецидиви після хірургічного видалення.

Первинна лімфедема класифікується як вроджена вада, оскільки більшість пацієнтів мають вроджені дефекти системи транспорту лімфи. Вроджені дефекти лімфатичної системи найчастіше являють собою гіпоплазію, гіперплазію або аплазію лімфатичних судин та/або лімфатичних вузлів (Lee B. V. et al., 2007). Проте не усі пацієнти з первинною лімфедемою мають видимі структурні дефекти лімфатичної системи. Наприклад, для «спадкової сімейної лімфедери», відомої як хвороба Мілроя (Eliachar E. et al., 1970), не характерні макроструктурні дефекти лімфатичних судин. Первинні і колекторні лімфатичні судини розвинені достатньо, проте порушена первинна абсорбція лімфи, що відображає функціональний дефект (Lee B.V., 2011). При синдромі «лімфедема-дистихіаз» відсутні лише клапани в просвіті лімфатичних колекторів, що призводить до рефлюксу лімфи (Erickson R. P., 2001).

Діагностика судинних аномалій

Клінічний діагноз судинних аномалій може бути складним навіть для міждисциплінарних спеціалізованих центрів, оскільки ці ураження можуть маскувати одне одного і деякі злякисні новоутворення (Boon L. M. et al., 1995, Domp Martin A. et al., 2006). У багатьох випадках досвідчений клініцист може

встановити діагноз, базуючись на анамнезі захворювання (наявність при народженні, динаміка росту, зміни під впливом зовнішніх чи внутрішніх чинників, наприклад, травми, у пубертатний період, сімейний анамнез), та результатах фізикального обстеження. Важливими клінічними особливостями є колір (варіанти рожевого, червоного, синього і фіолетового), характер поверхні (плоска, припіднята, плямиста, з ділянками гіперкератозу чи виразкування), локалізація, розмір, розповсюдження (поодинокі чи множинні), пальпація (щільні, м'які, податливі, наявність включень, флуктуації), температура (підвищена чи нормальна), болючість (спонтанна чи у відповідь на дію провокуючих чинників), аускультация (шуми) (Dompmartin A. et al., 2010).

Проте не слід гіперболізувати діагностику, спираючись виключно на власний досвід. Більш як половина пацієнтів з судинними мальформаціями, які потрапили до Бостонської дитячої спеціалізованої клініки, надходили з невірним діагнозом (Konez O., Burrows P. E., 2002). Складні форми потребують ретельного обстеження із застосуванням сучасних методик і технічних засобів.

Різні інструментальні методи обстеження, до яких належать оглядова рентгенографія, ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), комп'ютерна ангіографія (КТА), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та ангіографія у плані візуалізації судинних аномалій мають різну інформативність (Dubois J., Alison M., 2010). Тому для уникнення необґрунтованих діагностичних процедур та запізнілої чи невірної діагностики доцільно впроваджувати локальний діагностичний алгоритм (Legiehn G. M., Heran M. K. S., 2010). Іншими словами, якщо у пацієнта нетипова хронологія історії захворювання (ураження з'явилося гостро або не проявлялось роками), або попередні результати обстеження виявили неспецифічні, неоднозначні ознаки, можливо, необхідно використати альтернативні способи діагностики, інші способи візуалізації або біопсію (Legiehn G. M., Heran M. K., 2008).

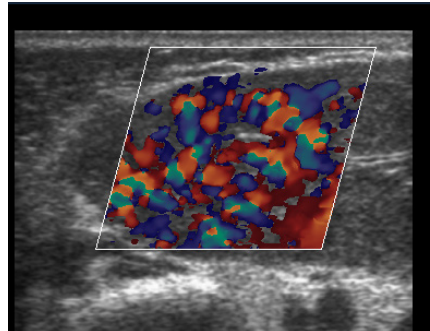
УЗ-дослідження як перший крок у візуалізації судинних аномалій

Навіть якщо пацієнт звертається у центр судинних аномалій з результатами попередніх досліджень, першим обстеженням повинно бути УЗД з використанням режиму Доплера та/або кольорового доплерівського сканування (КДС). У дітей з типовими проявами судинних аномалій первинне УЗ-сканування дозволить відрізнити судинні пухлини, мальформації з повільним (ВМ або ЛМ) та швидким (АВМ) кровотоком.

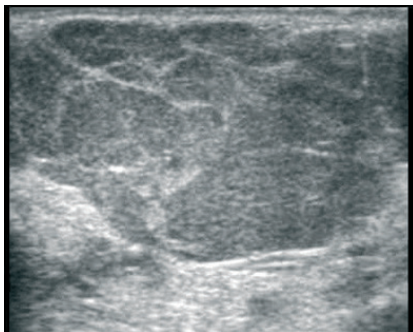
При гемангіомах УЗД проводять з метою діагностики, а також для моніторингу ефективності медикаментозної терапії і для визначення показань до операційного лікування. УЗД в режимі сірої шкали дозволяє визначити локалізацію, структуру, розміри ураження, режим Доплера та КДС – інтенсивність кровопостачання (рис. 1.19).



A



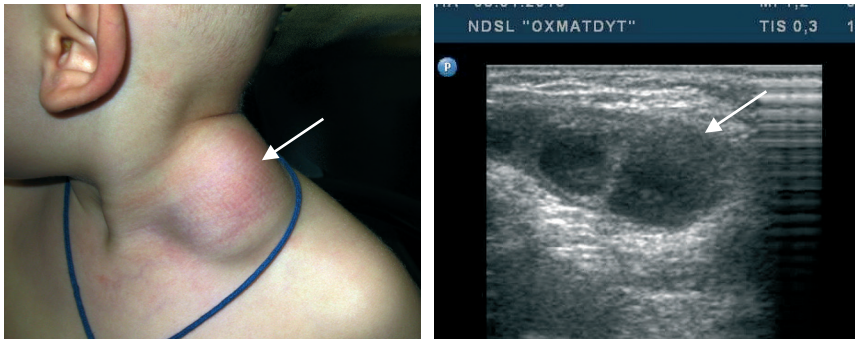
C



B

Рис. 1.19. Дівчинка 3., 3 місяці. Інфантильна гемангіома привушної ділянки справа, фаза проліферації: А – фото; В – УЗД в режимі сірої шкали визначає гіпоехогенну часточкову структуру; С – інтенсивне кровопостачання в режимі КДС.

ЛМ при УЗД у режимі сірої шкали являють собою кістозні утворення з анехогенним вмістом (рис. 1.20), кровотік може визначатися лише в перетинках.



А

В

Рис. 1.20. Хлопчик С., 1,5 року. Кістозна лімфатична мальформація в ділянці шиї: А – фото; В – УЗД в режимі сірої шкали, анехогенні порожнини з перетинками.

Проте навіть для досвідченого спеціаліста диференційний діагноз судинних пухлин з судинними мальформаціями може бути складним.

Можливості вимірювання розмірів судинних мальформацій під час ультразвукового обстеження обмежені, що пояснюється наявністю нерівних інфільтративних границь, а також великими розмірами, коли неможливо візуалізувати цілісне ураження під час одного сканування (Trop I. et al., 1999).

Діагноз ІГ м'яких тканин зазвичай встановлюють на основі фізикального обстеження та результатів УЗД. Для діагностики інфантильних гемангіом МРТ використовують зрідка, лише у сумнівних випадках, при глибоких ураженнях і незмінній шкірі (рис. 1.21), коли необхідно визначити поширеність процесу, для визначення тактики лікування та оцінки його ефективності (Flors L. et al., 2011).

МРТ є неінвазивним та інформативним способом діагностики судинних мальформацій, який базується на визначенні часточкових структур, ділянках сигнальних порож-



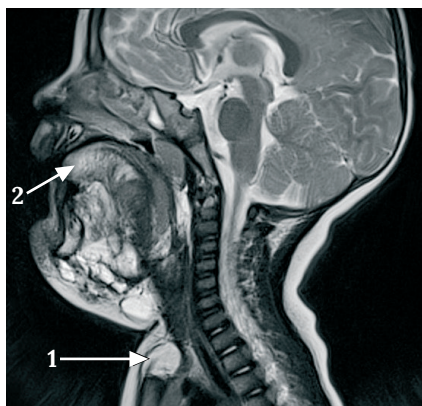
Рис. 1.21. Дівчинка К., 4 місяці, ІГ привушної ділянки, МРТ в аксіальній проекції: А – режим Т2; В – контрастування томовістом демонструє інтенсивне накопичення контрасту (*).

нин та гемодинамічних характеристиках (Moukaddam et al., 2009). МРТ візуалізація у режимах Т1 і Т2 є золотим стандартом діагностики судинних мальформацій з повільним кровотоком, її не можна замінити МР-ангіографією, оскільки її чутливість до потоку рідини не дає додаткової корисної інформації (Konez O., Burrows P. E., 2002). У режимі Т1 і Т2 (рис. 1.22) можна визначити анатомічні співвідношення між судинними ураженнями і сусідніми органами, нервами, сухожиллями і м'язами (Dubois J., Garel L., 1999).

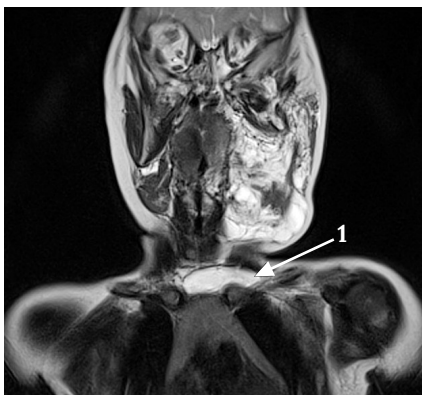
КТ має обмежене застосування для діагностики судинних мальформацій з повільним кровотоком, навіть з використанням йодовмісних контрастних препаратів. Результати обстеження вказують лише на інтенсивність кровопостачання (Enjolras O., 2007). Проте у певних клінічних випадках слід відзначити переваги КТ (Bittles et al., 2005). Проведення МРТ вимагає 20 хвилин або більше, у дітей молодшого віку обстеження проводять з використанням седатії або загального знеболювання. На відміну від МРТ, проведення КТ триває менше і може бути швидкою альтернативою у пацієнтів з нестабільним станом, серцево-судинною чи дихальною недостатністю (рис. 1.23).



A



B



C

Рис. 1.22. Хлопчик М., 2 роки, кістозна лімфатична мальформація великих розмірів: А – фото; В – МРТ в режимі T2, сагітальна проекція; С – МРТ в режимі T2, фронтальна проекція. МРТ візуалізація дозволяє виявити структуру утворення, а також його поширення в середостіння (1), ураження язика (2).

Крім того, КТ застосовують у випадку протипоказань до проведення МРТ, зокрема, за наявності пейсмекера, хірургічних кліпс, які можуть спричинити магнітні артефакти. КТ з контрастуванням має переваги у випадку діагностики судинних аномалій легень. Додатково при КТ можна виявити наявність флеболітів, що характерно для ВМ, а також кісткову деструкцію в результаті тривалої компресії або як ознаку певних ЛМ.

Загалом при всіх ураженнях, коли виявлено нетиповий клінічний перебіг або нехарактерну картину під час різних



А



В



С

Рис. 1.23. Дівчинка А., 3 роки, пухлинноподібне утворення ший і дна порожнини рота, стридор: А – фото; В, С – КТ в аксіальній проекції, видно зміщення верхніх дихальних шляхів у здоровий бік (стрілка).

методів візуалізації, необхідно виконати біопсію (Fayad L. et al., 2006).

Коагуляційні порушення у пацієнтів з судинними аномаліями

У 1940 році Haig Kasabach і Katharine Merritt описали клінічний випадок гігантської «капілярної гемангіоми» стегна у хлопчика віком 2 місяці, яка поєднувалася з геморагічним синдромом («пурпурою») та тяжкою тромбоцитопенією (Kasabach & Merritt, 1940). На жаль, після публікації цієї статті термін «синдром Касабаха–Меріт» стали використовувати як

загальний епонім для опису коагуляційних порушень при різних судинних ураженнях як у дітей, так і у дорослих. Згодом було доведено, що тромбоцитопенія є характерною ознакою феномену Kasabach–Merritt, який розвивається як ускладнення судинних пухлин двох видів: капошиформної гемангіоендотеліоми, і tufted ангиоми та нехарактерний для гемангіом і судинних мальформацій (Weibel L., 2011). Цей вид тромбоцитопенії скоріше можна назвати феноменом, а не синдромом, оскільки він характерний лише для двох видів судинних пухлин.

Пацієнтам з венозними мальформаціями властива локальна внутрішньосудинна коагуляція (Dompmartin A. et al., 2009). Біль у ділянці судинних мальформацій, а також наявність флеболітів підвищують небезпеку коагулопатії, яка описана під назвою «внутрішньосудинного коагуляційного феномену» (Mazoyer E. et al., 2008). Коагуляційні порушення є наслідком хронічного венозного стазу всередині великих нерівномірних венозних просторів, що індукує утворення тромбів. Відбувається локальне підвищення споживання факторів згортання крові, швидше, ніж захоплення тромбоцитів, що спричинює підвищення вмісту D-димерів та у тяжких випадках супроводжується зниженням рівня фібриногену. Рівень тромбоцитів зазвичай у межах норми. D-димери є продуктом розпаду фібрину за участі плазміну (Mazoyer E. et al., 2002). Тяжкість коагулопатії корелює з поширеністю судинних мальформацій. Ускладненнями коагулопатії можуть бути внутрішньочерепні крововиливи, масивні маткові і кишкові кровотечі, великі і розповсюджені тромбози судин черевної порожнини і таза (Mazereeuw-Hautier J. et al., 2007).

ЛМ, особливо ті, що займають велику площу, можуть супроводжуватися помірною тромбоцитопенією або більш тяжкими коагуляційними розладами, такими як дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.

Пацієнти з судинними аномаліями, особливо великих і гігантських розмірів, потребують гематологічного обстеження в клініці, оскільки у них існує потенційний ризик коагу-

лопатії. Об'єм обстежень повинен включати загальний аналіз крові з визначенням тромбоцитів, а також коагулограму, у якій обов'язкове визначення рівня D-димерів, фібриногену, активованого часткового тромбопластинового часу. Пацієнти з виявленими порушеннями у коагуляційній системі перед хірургічними втручаннями чи інвазивними процедурами, які здатні впливати на систему коагуляції, потребують консультації гематолога.

Венозні мальформації, що супроводжуються больовим синдромом, нерідко потребують операційного лікування. Еластична компресія, якщо вона є можливою, зменшує внутрішньосудинний простір і зменшує прояви коагулопатії (Dompmartin A. et al., 2008).

Пацієнтам старшого віку профілактику тромбоемболічних ускладнень в периопераційному періоді проводять в основному низькомолекулярним гепарином (Weitz, 1997).

Для судинних аномалій характерні коагуляційні порушення, які істотно різняться для судинних пухлин, судинних мальформацій та їх видів (табл. 1.11).

Таблиця 1.11. Диференційна діагностика феномену Касабаха–Меріт та хронічної локальної внутрішньосудинної коагулопатії, асоційованої з венозними мальформаціями

Ознака	Феномен Касабаха–Меріт	Локальна коагулопатія
1	2	3
Вік появи перших симптомів	Новонароджені та діти грудного віку	У різні вікові періоди (від народження до дорослого віку)
Патологічна передумова	Судинні пухлини: китицева ангиома та капошиформна гемангіоендотеліома	Венозні мальформації, зазвичай великої площі
Кількість тромбоцитів	Дуже низька (5000 – 10000/мм ³)	Помірно знижена (90000 – 100000 /мм ³) або нормальна

Продовження табл. 1.11

1	2	3
Інші коагуляційні порушення	Помірно підвищений рівень D-димерів, зниження фібриногену	Дуже високий рівень D-димерів, зниження фібриногену
Патогенез	Руйнування тромбоцитів всередині пухлини	Патологія судинної стінки, локальне прискорення фібринолізу
Ускладнення	Внутрішні кровотечі, в тому числі інтракраніальні	Локальні тромбози, тромбофлебіти можуть спричинити ДВЗ-синдром та високий ризик тробоемболії на фоні травми, хірургічних втручань, склеротерапії
Принципи лікування	Видалення пухлини, якщо можливо Медикаментозна терапія	Прямі антикоагулянти Медикаментозні середники неефективні
Прогноз	Ліквідується на фоні зменшення розмірів пухлини	ВМ персистують протягом усього життя, перебіг погіршується

Проспективне дослідження системи згортання крові проведено у 64 пацієнтів віком від 1 місяця до 15 років з судинними аномаліями. У дослідження включено 26 (40,6 %) дітей з судинними пухлинами та 38 (59,4 %) пацієнтів з судинними мальформаціями. При встановленні діагнозу враховували наступні критерії: вік, одно- чи двобічне ураження, розмір, анатомічна ділянка (голова, шия, грудна клітка, черевна порожнина і таз, верхні та нижні кінцівки), поширення на декілька анатомічних ділянок.

Серед судинних пухлин у 14 дітей були гемангіоми м'яких тканин площею понад 10 см² та у 6 дітей – гемангіоми печінки. Серед 20 дітей з гемангіомами великих розмірів інфантильні діагностовано у 17 випадках, гемангіоми зі спонтанною інволюцією – у 3. Вік дітей з гемангіомами на момент обстеження

складав від 2 до 14 місяців. Рідкісні, локально агресивні пухлини діагностовано у трьох пацієнтів: капошиформна гемангіоендотеліома у дітей віком 1 і 6 місяців та tufted ангиома у хлопчика 14 років. Обстежено 3 дитини з гемангіомами голови і шиї, що були складовою частиною PHACE-синдрому.

Серед судинних мальформацій переважали мальформації з повільним кровотоком ($n=34$), зокрема, кістозні форми лімфатичних мальформацій (ЛМ) у 15 дітей, первинна лімфедема у 8 дітей, венозні мальформації (ВМ) у 11 дітей, в тому числі у трьох дітей – множинні венозні мальформації шлунково-кишкового тракту, ускладнені хронічною шлунково-кишковою кровотечею. Проведено також дослідження коагуляційних розладів у двох дітей з артеріовенозними мальформаціями. У двох дівчаток, віком 2 та 8 років, діагностовано комбіновану судинну мальформацію у складі CLOVES-синдрому. Вік дітей з судинними мальформаціями складав від 4 місяців до 15 років.

Проводили лабораторне дослідження периферійної крові, яку отримували із вени, що знаходиться поза ділянкою ураження. Визначали кількість тромбоцитів (референтне значення $150-400 \times 10^3/\mu\text{L}$, конвертоване до 10^9), рівень фібриногену (референтні значення 2–4 г/л), D-димерів в плазмі крові (референтне значення $\times 0,5 \mu\text{L}/\text{мл}$).

Для візуалізації судинних мальформацій з повільним кровотоком використовували МРТ у режимах T1, T2, STIR. Діагноз гемангіом м'яких тканин підтверджували ультразвуковим дослідженням (УЗД) в режимах сірої шкали та кольорового доплерівського сканування (КДС). Діагноз гемангіом печінки встановлювали при УЗД з обов'язковим використанням режиму КДС та підтверджували КТ з контрастуванням. Для діагностики АВМ використовували КТ з контрастуванням та селективну ангиографію. Діагноз рідкісних судинних пухлин підтверджено гістологічним дослідженням біопсійного матеріалу.

Оскільки зниження рівня тромбоцитів у крові при судинних пухлинах насамперед пов'язане з руйнуванням кров'яних тілець в аномальних судинах пухлини (Weibel L., 2011), у дослідження було

включено лише пацієнтів з судинними пухлинами великих розмірів, площа яких перевищувала 10 см^2 . Зокрема, це інфантильні гемангіоми в ділянці голови і шиї ($n=4$), тулуба ($n=2$), верхніх і нижніх кінцівок ($n=3$), промежини ($n=3$). У 5 (41,7 %) обстежених ураження були множинними. Серед гемангіом печінки множинні вогнища, що поєднувалися з численними шкірними елементами ($n=4$), та фокальна гемангіома ($n=1$) розцінені як інфантильні, та в одному випадку – гемангіома зі спонтанною еволюцією. Також гемангіоми зі спонтанною інволюцією великих розмірів діагностовано в ділянці стегна та плеча. В усіх дітей з гемангіомами як поверхневих тканин, так і печінки, рівень тромбоцитів, фібриногену та D-димерів був у межах норми.

Тяжку тромбоцитопенію діагностовано у двох пацієнтів віком 1 та 6 місяців з капошиформною гемангіоендотеліомою. У новонародженої дівчинки з пухлиною, що охоплювала всю верхню кінцівку та частково плечовий пояс, при повторних дослідженнях периферійної крові протягом перших двох місяців життя рівень тромбоцитів коливався в межах $8\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$.

Повторні трансфузії тромбоцитарної маси мали тимчасовий та нестійкий ефект. Оскільки площа ураження не дозволяла провести операційне видалення пухлини, проводили консервативну терапію. У дівчинки віком 6 місяців капошиформна гемангіоендотеліома нижньої кінцівки мала локальний характер, рівень тромбоцитів коливався в межах $60\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$. Tufted ангіому обох нижніх кінцівок діагностовано у підлітка віком 14 років. Пухлина характеризувалася швидким ростом. Не зважаючи на агресивний характер росту пухлини, рівень тромбоцитів у пацієнта залишався в межах норми. У двох дітей з локально агресивними пухлинами відмічали помірно знижений рівень фібриногену (до $1,6\text{--}1,9 \text{ г/л}$), D-димери в межах норми.

У дослідження також включено трьох дітей з PHACES-синдромом, оскільки для них характерні гемангіоми великого розміру, з дифузним інфільтративним ростом, характерної локалізації, що відповідають дерматомам у ділянках голови і шиї. Гематологічні порушення у цих пацієнтів не виявлені.

Обстежено 23 дитини з ЛМ віком від 6 місяців до 15 років. У 15 дітей діагноз кістозних форм ЛМ підтверджено МРТ, усі ураження мали площу понад 10 см², локалізувалися в ділянці голови і шиї (n=7), аксилярної ділянки і грудної стінки (n=5), заочеревинного простору, попереково-крижової ділянки (n=3). Первинну лімфедему діагностовано у 8 дітей віком від 1 до 15 років. Для підтвердження діагнозу лімфедему у типових випадках обмежувалися УЗД з доплерівським скануванням судин нижніх кінцівок, у сумнівних випадках застосовували КТ з контрастуванням (n=3) та МРТ малого таза і нижніх кінцівок (n=2). Лімфедему верхніх кінцівок діагностовано у 3 дітей, нижніх кінцівок – у 5 дітей, серед них двобічне ураження спостерігали у двох (25 %) випадках. При повторному обстеженні усі досліджувані показники згортання крові були в межах норми. Істотних відхилень у функції згортання крові не виявлено також у двох дівчаток з CLOVES синдромом, у яких спостерігали надмірні жирові розростання в ділянці тулуба, кістозні ЛМ заочеревинного простору, капілярні мальформації, а також аномалії скелета.

Венозні мальформації (ВМ) діагностовано в 11 дітей віком від 1 до 15 років. ВМ великих розмірів у ділянці шкіри, підшкірної клітковини і м'язів грудної клітки діагностовано в одного хлопчика віком 2 роки, ВМ в аксилярній ділянці – у 3 дітей, в тому числі рецидиви після попередніх оперативних втручань у двох випадках, ВМ нижніх кінцівок – у 3 випадках, ВМ промежини і малого таза – в однієї дитини, множинні венозні мальформації шлунково-кишкового тракту – у трьох дітей. Істотне підвищення рівня D-димерів у периферійній крові (більше 4 μL/мл) спостерігали у всіх трьох випадках венозних мальформацій шлунково-кишкового тракту, вік дітей на момент обстеження складав 8 місяців, 1 рік та 7 років. Помірне підвищення рівня D-димерів у периферійній крові (більше 1 μL/мл) було у випадку обширних ВМ тулуба, ВМ промежини і малого таза (n=1), рецидивної ВМ аксилярної ділянки (n=1). В останньому випадку визначалися множинні флеболіти в ділянці ураження.

У дітей з множинними ВМ шлунково-кишкового тракту виявлено також помірне зниження фібриногену (в межах 1,5–

1,7 г/л). У дітей з локалізованими ВМ нижніх кінцівок рівень D-димерів та фібриногену у плазмі крові був у межах норми. Загалом серед 11 дітей з венозними мальформаціями у 6 (54,5 %) виявлено ознаки локальної внутрішньосудинної коагулопатії, що проявлялося істотним підвищенням рівня D-димерів та помірним зниженням фібриногену периферійної крові. У більшості випадків ураження займали велику площу (n=2) або були множинними (n=3), в одному випадку супроводжувалися утворенням численних флеболітів.

Судинні мальформації з швидким кровотоком – артеріовенозні, що локалізувалися у щелепно-лицевій ділянці, діагностовано у двох дітей віком 2 місяці і 11 років. У першому випадку діагноз встановлено за допомогою УЗД та КТ з контрастуванням, у другому додатково проведена селективна ангіографія. Обидва пацієнти були оперовані і діагноз підтверджено гістологічно. Як у до-, так і у післяопераційному періоді досліджувані показники згортальної системи крові були в межах норми.

Отже, тромбоцитопенія характерна лише для рідкісних локально агресивних пухлин та має вікову залежність, а локальне внутрішньосудинне згортання крові властиве венозним мальформаціям і визначається не віком дитини, а розмірами ВМ.

Принципи лікування гемангіом і судинних мальформацій

Лікування різноманітних судинних аномалій протягом останніх 30 років стало вузькоспеціалізованим та адаптованим. Деякі лікувальні методики визнано більш небезпечними, ніж власне прояви судинних аномалій, тому їх перестали використовувати. Це стосується насамперед іонізуючого випромінювання. Емболізація при залученні в процес артеріального компонента та локальне введення склерозувальних чинників у випадку аномалій з повільним кровотоком мають чітко визначені показання. Прогрес у лікуванні судинних мальформацій можна пояснити поглибленим розумінням їх патогенезу.

Основним принципом лікування судинних аномалій на сьогоднішній день є мультидисциплінарний підхід (Greene A. K. et al., 2010, Lee B. V. et al., 2015). Судинні мальформації (1 на 200 випадків) зустрічаються у 10 разів рідше, ніж судинні пухлини (1 на 20 випадків), проте у спеціалізованих клініках частка пацієнтів з судинними мальформаціями є істотно вищою (Greene A.K. et al., 2011). Це можна пояснити тим, що пацієнти з неускладненими інфантильними гемангіомами перебувають під спостереженням лікарів первинної ланки (педіатрів, сімейних лікарів) або дерматологів, ці утворення не створюють істотного дискомфорту для пацієнтів та їх родин, мають тенденцію до спонтанного регресу і не потрапляють у зону спостереження хірургів (Kilcline C., Frieden I. J., 2008). Судинні мальформації навіть невеликих розмірів і на перший погляд не проблемні можуть створювати значні труднощі, особливо у випадку запізнілого діагнозу та хибної лікувальної тактики.

Лікування інфантильних гемангіом істотно змінилося починаючи з 1980-х років. Виключно пасивне спостереження або негайне оперативне втручання відійшли у минуле, на сьогодні батьки мають можливість обрати максимально безпечні, ефективні і доступні методики (Fay A. et al., 2010). Показаннями до негайного початку лікування є небезпечна локалізація (близьке розташування вітальних структур, таких як дихальні шляхи, повіки, слуховий прохід), великі розміри, швидкий ріст, локальні ускладнення, зокрема, утворення виразок, біль, кровотеча, а також психологічний дискомфорт через косметичний дефект.

Оскільки гемангіоми є пухлинами виключно ангиогенезу, ефективними є фармакологічні засоби, інгібітори ангиогенезу.

Лікування капілярних мальформацій проводять насамперед з косметичною метою. Лікування лазером проводять з метою освітлення шкіри (Brauer J. A., Geronemus R. G., 2013).

Лікування венозних мальформацій залишається складною проблемою, оскільки вони нерідко охоплюють великі ділянки тіла і мають множинні комуніканти з сусідніми венами, а

також можливі сполучення з центральною веною (Claudon M. et al., 2001). Провідне значення для контролю ВМ має склерозувальна терапія, у випадку ураження кінцівок – відповідна компресія.

Основним методом лікування АВМ є емболізація під контролем ангіографії як самостійний метод або в поєднанні з хірургічним втручанням та склерозуванням (Cantasdemir M. et al., 2012).

Хірургічне видалення історично мало першорядне значення у лікуванні кістозних лімфатичних мальформацій (Boardman S. J. et al., 2010), проте локалізація їх навколо судинно-нервових структур є передумовою неповного видалення та супроводжується ризиком рецидивів і ускладнень (Alqahtani A. et al., 1999), тому з часом зростає частка альтернативних способів лікування, серед яких провідне значення має локальне використання препаратів, які впливають на ендотеліальне вистилання кіст.

Деякі десятиліття тому для лікування вродженої лімфедми широко використовували резекційні способи хірургічного лікування (Fonkalsrud E. W., 1979). Оскільки операційне втручання не давало очікуваного результату, сучасні автори надають перевагу консервативним методам, основними з яких є компресійний одяг, прямий лімфодренаж, апаратний лімфодренаж, антисептичні гігієнічні засоби; також немала увага приділяється освіті пацієнтів та їх батьків (Redondo P. et al., 2011).

Висновки

Судинні аномалії поділяють на судинні пухлини, найчастішою з яких є інфантильна геманіома, та судинні мальформації. Цей поділ базується на проліферативних властивостях ендотелію судин.

Хоча у публікаціях останніх років застосовують стандартизовані класифікаційні системи судинних аномалій, існують

деякі аспекти невизначеності, що створює труднощі у діагностиці і, відповідно, плануванні лікувальної тактики.

Необхідна щільна міждисциплінарна співпраця в кожному індивідуальному випадку, визначення діагнозу пухлини чи мальформації повинно бути однозначним, оскільки лікувальна тактика, прогноз і спостереження при цих патологіях істотно відрізняються.

Адаптація і впровадження у повсякденну практику єдиної системи класифікації є першим кроком до встановлення вірного діагнозу і визначення тактики лікування СА.

Перелік літературних джерел

1. Adams D. M. Other vascular tumors / D. M. Adams, A. Hammill // *Seminars in Ped. Surger.* – 2014. – Vol. 23. – P. 173–177.
2. Adegboyega P. A. Hemangioma versus vascular malformation: presence of nerve bundle is a diagnostic clue for vascular malformation / P. A. Adegboyega, S. Qiu // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 129. – P. 772–775.
3. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system / M. Al-Adnani, S. Williams, D. Rampling [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 1278–1282.
4. 25 Years' Experience With Lymphangiomas in Children / A. Alqahtani, L. T. Nguyen, H. Flageole [et al.] // *J. Pediatr Surg.* – 1999. – Vol. 34 (7). – P. 1164–1168.
5. Azizkhan R. G. Complex vascular anomalies / R. G. Azizkhan // *Pediatr. Surg. Intern.* – 2013. – Vol. 29. – P. 1023–1038.
6. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series / E. Baselga, M. R. Cordisco, M. Garzon [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 158 (6). – P. 1363–1370.
7. Battocchio S. Spindle cell haemangioendothelioma: further evidence against its proposed neoplastic nature / S. Battocchio, F. Facchetti, M. Brisigotti // *Histopathology.* – 1993. – Vol. 22 (3). – P. 296–298.
8. Belov S. Classification of congenital vascular defects / S. Belov // *Int. Angiol.* – 1990. – Vol. 9 (3). – P. 141–146.
9. Multidetector CT angiography of pediatric vascular malformations and hemangiomas: utility of 3-D reformatting in differential diagnosis /

M. A. Bittles, M. K. Sidhu, R. W. Sze [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2005. – Vol. 35 (11). – P. 1100–1106.

10. Blei F. 100 questions and answers about vascular anomalies / F. Blei, C. Anglin. – Jones and Bartlett Publishers: LLC, 2011. – 142 p.

11. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy / S. J. Boardman, L. A. Cochrane, D. Roebuck [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2010. – Vol. 136. – P. 270–276.

12. Congenital fibrosarcoma masquerading as congenital hemangioma: report of two cases / L. M. Boon, S. J. Fishman, D. P. Lund, J. B. Mulliken // *J. Pediatr. Surg.* – 1995. – Vol. 30 (9). – P. 1378–1381.

13. Boon L. M. Pathogenesis of vascular anomalies / L. M. Boon, F. Ballieux, M. Vikkula // *Clin. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 38 (1). – P. 7–19.

14. Boon L. M. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution / L. M. Boon, O. Enjolras, J. B. Mulliken // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 128 (3). – P. 329–335.

15. Brauer J. A. Laser treatment in the management of infantile hemangiomas and capillary vascular malformations / J. A. Brauer, R. G. Geronemus // *Tech. Vasc Interventional Rad.* – 2013. – Vol. 16. – P. 51–54.

16. Brieler H. S. Das Stewart-Treves syndrom / H. S. Brieler, H. Müller-Wiefel // *Folia angiolog.* – 1975. – Vol. 23. – P. 129–130.

17. Brouillard P. Genetic causes of vascular malformations / P. Brouillard, M. Vikkula // *J. of Human Molecular Genetics.* – 2007. – Vol. 16 (2). – P. R140–R149.

18. The use of Onyx for embolization of peripheral vascular malformations in pediatric patients / M. Cantasdemir, F. Gulsen, S. Solak [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2012. – Vol. 28. – P. 477–487.

19. Chang M. W. Updated classification of hemangiomas and other vascular anomalies / M. W. Chang // *Lymphat. Res. Biol.* – 2003. – Vol. 1 (4). – P. 259–265.

20. Christison-Lagay E. R. Vascular anomalies / E. R. Christison-Lagay, S. J. Fishman // *Surg. Clin. N. Am.* – 2006. – Vol. 86. – P. 393–425.

21. Claudon M. Diffuse venous malformations of the upper limb: morphologic characterization by MRI and venography / M. Claudon, J. Upton, P. Burrows // *Pediatr. Radiol.* – 2001. – Vol. 31 (7). – P. 507–514.

22. Dasgupta R. ISSVA classification / R. Dasgupta, S. J. Fishman // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 158–161.

23. Dasgupta R. Venous malformations / R. Dasgupta, M. Patel // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23 – P. 221–226.

24. Del Pozo J. Vascular Malformations in Childhood / J. Del Pozo, M. Gómez-Tellado, J. C. López-Gutiérrez // *Actas. Dermosifiliogr.* – 2012. – Vol. 103 (8). – P. 661–678.

25. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations / A. Dompmartin, A. Acher, P. Thibon [et al.] // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 144 (7). – P. 873–877.
26. Elevated D-dimer level in the differential diagnosis of venous malformations / A. Dompmartin, F. Ballieux; P. Thibon [et al.] // Arch. Dermatol. – 2009. – Vol. 145 (11). – P. 1239–1244.
27. Dompmartin A. Infantile hemangiomas: differential diagnosis and associated anomalies / A. Dompmartin, L. M. Boon, D. Labbe // Ann. Chir. Plast. Esthet. – 2006. – Vol. 51 (4–5). – P. 300–309.
28. Dompmartin A. Venous Malformation: update on etiopathogenesis, diagnosis & management / A. Dompmartin, M. Vikkula, L. M. Boon // Phlebology. – 2010. – Vol. 25 (5). – P. 224–235.
29. Dubois J. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know / J. Dubois, M. Alison // *Pediatr. Radiol.* – 2010 – Vol. 40 (6) – P. 895–905.
30. Dubois J. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group / J. Dubois, L. Garel // *Pediatr. Radiol.* – 1999 – Vol. 29 – P. 879–893.
31. Hereditary lymphedema (Milroy's disease) / E. Eliachar, M. Servelle, R. Tassy, H. Gamerman // *Ann. Pediatr. (Paris)*. – 1970. – Vol. 17 (11). – P. 750–753.
32. Elluru R. G. Lymphatic malformations: Diagnosis and management / R. G. Elluru, K. Balakrishnan, H. M. Padua // *Seminars in Ped. Surgery*. – 2014. – Vol. 23. – P. 178–185.
33. Enjolras O. Color Atlas of vascular tumors and vascular malformations // Odile Enjolras, Michel Wassef, Rene Chapot. – Hardback, 2007 – 310 p.
34. Enjolras O. Uncommon benign infantile vascular tumors / O. Enjolras, V. Soupre, A. Picard // *Advances in Dermatol.* – 2008. – Vol. 78. – P. 105–124.
35. Erickson R. P. Lymphedema-distichiasis and FOXC2 gene mutations / R. P. Erickson // *Lymphology*. – 2001. – Vol. 34 (1). – P. 1.
36. Fay A. Conceptual approach to the management of infantile hemangiomas / A. Fay, J. Nguyen, M. Waner // *The J. of Pediatrics*. – 2010 – Vol. 157 – P. 881–888.
37. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options / L. M. Fayad, L. Fayad, T. Hazirolan [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 127–137.
38. Fevurly R. D. Vascular anomalies in pediatrics / R. D. Fevurly, S. J. Fishman // *Surg. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 92 (3) – P. 769–800.
39. Fishman S. J. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood / S. J. Fishman, J. B. Mulliken // *Pediatr. Clin. North Am.* – 1993. – Vol. 40. – P. 1177–1200.
40. Fishman S. J. Slow-flow vascular malformations. In: Mulliken & young's vascular anomalies hemangiomas and malformations / John B.

Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013 – P. 562–594.

41. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up / L. Flors, C. Leiva-Salinas, I. M. Maged [et al.] // *Radio Graphics*. – 2011. – Vol. 31. – P. 1321–1340.

42. Fonkalsrud E. W. Surgical management of congenital lymphedema in infants and children / E. W. Fonkalsrud // *Arch. Surg.* – 1979. – Vol. 114. – P. 1133–1136.

43. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas / I. J. Frieden, A. N. Haggstrom, B. A. Drolet [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2005. – Vol. 22. – P. 383–406.

44. Godfraind C. Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway / C. Godfraind, M. L. Calicchio, H. Kozakewich // *Mod. Pathol.* – 2013. – Vol. 26 (2). – P. 247–255.

45. Vascular anomalies in 5621 patients: guidelines for referral / A. K. Greene, A. S. Liu, J. B. Mulliken [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2011. – Vol. 46. – P. 1784–1789.

46. Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations / T. Hashimoto, R. Mesa-Tejada, C. M. Quick [et al.] // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 49 (1). – P. 124–131.

47. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment / I. T. Jackson, R. Carreño, Z. Potparic, K. Hussain // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1993. – Vol. 91 (7). – P. 1216–1230.

48. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature / K. N. Kanada, M. R. Merin, A. Munden, S. F. Friedlander // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161 (2). – P. 240–245.

49. Kasabach H. H. Capillary hemangioma with extensive purpura report of a case / H. H. Kasabach, K. K. Merritt // *Am. J. Dis. Child.* – 1940. – Vol. 59 (5). – P. 1063–1070.

50. Kilcline C. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature / C. Kilcline, I. J. Frieden // *Pediatr. Dermatol.* – 2008. – Vol. 25(2) – P. 168–173.

51. Klapman M. H. Thickening and nodules in port-wine stains / M. H. Klapman, J. F. Yao // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – Vol. 44 (2). – P. 300–302.

52. Vascular anomalies in pediatric patients updated classification, imaging, and therapy / R. Kollipara, A. Odhav, K. E. Rentas [et al.] // *Radiol. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 51 (4) – P. 659–672.

53. Konez O. Magnetic resonance of vascular anomalies / O. Konez, P. E. Burrows // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 2002. – Vol. 10 (2). – P. 363–388.
54. Histopathology of vascular malformations / in Mulliken & young's Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / H. P. W. Kozakevich, John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013 – P. 480–507.
55. Kuo T. Papillary endothelial proliferation in cystic lymphangiomas. A lymphatic vessel counterpart of Masson's vegetant intravascular hemangioendothelioma / T. Kuo, L. G. Gomez // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1979. – Vol. 103 (6). – P. 306–308.
56. PTEN hamartoma of soft tissue: a distinctive lesion in PTEN Syndromes / K. C. Kurek, E. Howard, L. B. Tennant [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2012. – Vol. 36 (5). – P. 671–687.
57. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly – clinical, radiologic, and histologic differentiation / S. Lala, J. B. Mulliken, A. I. Alomari [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 917–924.
58. Lee B. B. Changing concept on vascular malformation: no longer enigma / B. B. Lee // *Ann. Vas. Dis.* – 2008. – Vol. 1. – P. 11–19.
59. ISVI-IUA consensus document diagnostic guidelines of vascular anomalies: vascular malformations and hemangiomas / B. B. Lee, P. L. Antignani, V. Baraldini [et al.] // *Int. Angiol.* – 2015. – Vol. 34 (4). – P. 333–374.
60. Lee B. B. Classification of congenital vascular malformations: the last challenge for congenital vascular malformations / B. B. Lee, J. Laredo // *Phlebology.* – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 267–269.
61. Terminology and classification of congenital vascular malformations / B. B. Lee, J. Laredo, T. S. Lee [et al.] // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22. – P. 249–252.
62. Lee B. B. Venous malformation and haemangioma: differential diagnosis, diagnosis, natural history and consequences / B. B. Lee // *Phlebology*, 2013 – Vol. 28, Suppl. 1 – P. 176–187.
63. Lee B. B. Lymphedema a concise compendium of theory and practice / B. B. Lee, J. Bergan, S. G. Rockson // Springer-Verlag London Limited, 2011. – 599 p.
64. Lee B. B. Hemangioma and venous/vascular malformation are different as an apple and orange! / B. B. Lee, J. Laredo // *Acta. Phlebol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1–3.
65. Legiehn G. M. Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management / G. M. Legiehn, M. K. Heran // *Radiol. Clin. North Am.* – 2008 – Vol. 46. – P. 545–597.

66. Legiehn G. M. A step-by-step practical approach to imaging diagnosis and interventional radiologic therapy in vascular malformations / G. M. Legiehn, M. K. S. Heran // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2010. – Vol. 27 (2). – P. 209–231.

67. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment / A. S. Liu, J. B. Mulliken, D. Zurakowski [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2010. – Vol. 125. – P. 1185–1194.

68. Maclellan R. A. Lymphedema / R. A. Maclellan, A. K. Greene // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 191–197.

69. Malan E. Vascular malformations (Angiodysplasias) / E. Malan. – Milan: Carlo Erba Foundation, 1974 – P. 15–26.

70. Marler J. J. Current management of hemangiomas and vascular malformations / J. J. Marler, J. B. Mulliken // *Clin. Plastic. Surg.* – 2005. – Vol. 32. – P. 99–116.

71. Mattassi R. Hemangiomas and vascular malformations an atlas of diagnosis and treatment / edited by R. Mattassi, D. A. Loose, M. Vaghi. – Springer Verlag Italia, 2009 – 321 p.

72. Mattassi R. Management of the marginal vein: current issues / R. Mattassi, M. Vaghi // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22. – P. 283–286.

73. Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications / J. Mazereeuw-Hautier, S. Syed, R. I. Leisner, J. I. Harper // *Br. J. Dermatol.* – 2007 – Vol. 157. – P. 558–562.

74. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach–Merritt syndrome / E. Mazoyer, O. Enjolras, C. Laurian [et al.] // *Clin. Lab. Haematol.* – 2002. – Vol. 24 (4). – P. 243–251.

75. Coagulation disorders in patients with venous malformation of limbs and trunk: a study in 118 patients / E. Mazoyer, O. Enjolras, A. Bisdorff [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144. – P. 861–867.

76. McDonald J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis / J. McDonald, P. Bayrak-Toydemir, R. E. Pyeritz // *Genet Med.* – 2011. – Vol. 13. – P. 607–616.

77. Microvascular proliferation in congenital vascular malformations of skin and soft tissue / L. B. Meijer-Jorna, C. M. van der Loos, O. J. de Boer [et al.] // *J. Clin Pathol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 798–803.

78. Demographic study of port-wine stain patients attending a laser clinic: family history, prevalence of nevus anaemicus with results of prior treatment / C. M. Mills, S. W. Lanigan, J. Hughes, A. V. Anstey // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1997. – Vol. 22. – P. 166–168.

79. Moukaddam H. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors / H. Moukaddam, J. Pollak, A. H. Haims // *Skeletal Radiology.* – 2009. – Vol. 38, № 6 – P. 535–547.

80. Mulliken J. B. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links / J. B. Mulliken, O. Enjolras // *J. Am. Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 50 (6) – P. 875–882.
81. Mulliken J. B. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics / J. B. Mulliken, J. Glowacki // *Plast Reconstr Surg.* – 1982. – Vol. 69. – P. 412–422.
82. Mulliken J. B. Vascular birthmarks in folklore, history, art, and literature In: Mulliken & young's vascular anomalies hemangiomas and malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013 – P. 3–42.
83. Nguyen H-L. Genetics of vascular malformations / H-L. Nguyen, L. M. Boon, M. Vikkula // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 221–226.
84. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas / P. E. North, M. Waner, A. Mizeracki, M. C. Mihm // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31 (1). – P. 11–22.
85. Multifocal lymphoendotheliomatosis with thrombocytopenia: a newly recognized clinicopathological entity / P. E. North, T. Kahn, M. R. Cordisco [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2004. – Vol. 140 (5). – P. 599–606.
86. North P. E. Histopathological diagnosis of infantile hemangiomas and vascular malformations / P. E. North, M. C. Mihm // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 9. – P. 505–524.
87. Vascular anomalies: A pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment / J. L. Noshier, P. G. Murillo, M. Liszewski [et al.] // *World J. Radiol.* – 2014 – Vol. 6 (9). – P. 677–692.
88. Perkins P. Spindle cell hemangioendothelioma: An analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior / P. Perkins, S. W. Weiss // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996. – Vol. 20 (10). – P. 1196–1204.
89. Pinker S. Words and rules: the ingredients of language / S. Pinker. – Basic Books, 1999 – P. 270.
90. Cutaneous visceral angiomatosis with thrombocytopenia / V. Prasad, S. J. Fishman, J. B. Mulliken [et al.] // *Pediatr. dev. Pathol.* – 2005. – Vol. 8 (4). – P. 407–419.
91. Update on pediatric extracranial vascular anomalies of the head and neck / K. B. Puttgen, M. Pearl, A. Tekes, S. E. Mitchell // *Child's Nerv. Syst.* – 2010. – Vol. 26. – P. 1417–1433.
92. Redondo P. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb Part I. Clinical diagnosis / P. Redondo, L. Aguado, A. Martinez-Cuesta // *J. Am. Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 65. – P. 893–906.

93. Redondo P. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb Part II. Systemic repercussions, diagnosis, and treatment / P. Redondo, L. Aguado, A. Martinez-Cuesta // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 65 – P. 909–923.
94. A possible hypoxia-induced endothelial proliferation in the pathogenesis of epithelioid hemangioma / Z. J. Sun, L. Zhang, W. F. Zhang [et al.] // *Med. Hypotheses.* – 2006. – Vol. 67 (5). – P. 1133–1135.
95. Congenital arteriovenous anomalies of the limb / D. E. Zilagy, R. F. Smth, J. P. Elliott, J. H. Hageman // *Arch. Surg.* – 1974. – Vol. 111. – P. 423.
96. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood / K. Takahashi, J. B. Mulliken, H. P. Kozakewich [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93 (6). – P. 2357–2364.
97. Tasnadi G. Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations / G. Tasnadi // *Semin. Vasc. Surg.* – 1993. – Vol. 203. – P. 6200–6203.
98. Verrucous hemangioma revisited / L. B. Tennant, J. B. Mulliken, A. R. Perez-Atayde, H. P. Kozakewich // *Pediatr. Dermatol.* – 2006. – Vol. 23 (3). – P. 208–215.
99. Trenor C. C. Complex lymphatic anomalies / C. C. Trenor, G. Chaudry // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 178–185.
100. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US / I. Trop, J. Dubois, L. Guibaud, G. Beaudoin // *Radiology.* – 1999. – Vol. 212 (3). – P. 841–845.
101. Uller W. Arteriovenous malformations / W. Uller, A. I. Alomari, G. T. Richter // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23 – P. 201–207.
102. Early versus later presentations of venous malformations: where and why? / S. A. Vogel, C. P. Hess, C. F. Dowd [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2013. – Vol. 30 (5). – P. 534–540.
103. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136 (1). – P. e203–e215.
104. Weibel L. Vascular anomalies in children / L. Weibel // *Vasa.* – 2011. – Vol. 40. – P. 439–447
105. Weitz J. I. Low-molecular-weight heparins / J. I. Weitz // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337 (10), N° 4. – P. 688–698.
106. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution / Y. Yu, J. Fuhr, E. Boye [et al.] // *Stem Cells.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1605–1612.

ЧАСТИНА 2. СУДИННІ ПУХЛИНИ

У термінології судинних пухлин тривалий час існувала певна невизначеність. Складність впровадження єдиної номенклатури і класифікації пояснюється тим, що деякі судинні пухлини зустрічаються вкрай рідко, мають незвичні морфологічні прояви, різноманітний клінічний перебіг, та окремо не розглядалися пухлини дитячого віку (Adams, 2014).

У 1982 році Mulliken та Glowaki запропонували систему класифікації судинних аномалій на основі їх біологічних та патоморфологічних особливостей. Ця класифікація була клінічно адаптована у 1996 році на міжнародній конференції товариства з вивчення судинних аномалій (ISSVA) та удосконалена у 2014 році на наступній конференції товариства, яка відбулася у Мельбурні, Австралія (Dasgupta R., Fishman S. J., 2014, Wassef M. et al., 2015). Судинні аномалії поділяють на судинні пухлини та судинні мальформації. У дитячому віці виділяють декілька видів судинних пухлин, які відрізняються між собою клінічним перебігом та прогнозом (див. табл. 1.5), зокрема, доброякісні, локально агресивні або пограничні та злроякісні пухлин (останні у цій монографії не розглядаються). У дітей найпоширеніша інфантильна гемангіома, інші судинні пухлини зустрічаються вкрай рідко, тому їх ще називають «хвороби-сироти» (Enjolras O., Soupre V. et al., 2010). До рідкісних доброякісних пухлин відносять вроджені гемангіоми, локально агресивні пухлини – китицеву (tufted) ангіому та капошиформну гемангіоендотеліому.

Для судинних пухлин характерні судинні проліферативні процеси (Fevurly R. D., Fishman S. J., 2012). Проте між проліферацією реактивного і пухлинного генезу не завжди існує чітка відмінність, тому стосовно деяких уражень три-

ває дискусія щодо того, чи є вони істинними пухлинами. Зокрема це стосується піогенної гранульоми/лобулярної капілярної геманіоми (Godfraind C. et al., 2013), веретеноклітинної гемангіоми та епітеліоїдної гемангіоми (Sun Z. J. et al., 2006).

Інфантильна гемангіома

Інфантильна гемангіома (ІГ) є проліферативною ембріональною пухлиною, яка, імовірно, походить від плацентарної тканини або її похідних (ці тканини є GLUT 1-позитивними). Цей імунофенотип наявний у всіх випадках інфантильних гемангіом, незалежно від стадії, та є негативним при інших пухлинах (Enjolras O., Soupre V. et al., 2010).

Епідеміологія

ІГ зустрічається з частотою 4–5 випадків на 100 дітей (Kilcline C., Frieden I. J., 2008, Kanada K. N. et al., 2012). У різних публікаціях наводять цифри до 10 % ураження світлошкірих дітей гемангіомами, проте ці випадки включають також судинні мальформації і наведені вони у більш ранніх публікаціях, коли під назвою «гемангіоми» описували різноманітні судинні аномалії (Holmdahl K., 1955).

У новонароджених дітей з екстремально низькою масою тіла (< 1000 г) частота ІГ є значно вищою, досягаючи 23 % (Amir J. et al., 1986). Іншими чинниками ризику є жіноча стать (співвідношення дівчатка–хлопчики 3 – 5 : 1), старший материнський вік, багатоплідна вагітність, патологія плаценти. Проте жодний із чинників ризику виникнення ІГ не впливає на частоту ускладнень та лікувальну тактику (Haggstrom A. N. et al., 2007).

ІГ виникають зазвичай спорадично. На основі аналізу 118 пар близнюків встановлено, що їх частота у моно- та дизиготних близнюків статистично достовірно не відрізняється (Cheung D. S. et al., 1997) (рис. 2.1).

У класифікації ISSVA 2014 року окремим додатком виділяють підгрупи ІГ локальні, сегментарні, не визначені, множинні (Chiller et al., 2002), клінічні види: поверхневі, глибокі, змішані, сітчасті/абортивні/з мінімальним ростом, інші, а також асоціації з іншими ураженнями (табл. 2.1).



Рис. 2.1. Монозиготні близнюки, дівчатка, 5 місяців. В одній дівчинки ІГ волосистої частини голови, в іншій – судинних утворень не виявлено.

Таблиця 2.1. ISSVA класифікація, 2014. Інфантильна гемангіома

Підгрупи ІГ	Клінічні види
Локальні	Поверхневі
Сегментарні	Глибокі
Невизначені	Змішані
Множинні	Сітчасті/абортивні/з мінімальним ростом, Інші

Сегментарними називають гемангіоми, конфігурація яких відповідає локалізації ембріонального сегмента. Відповідно до морфогенезу, вони утворюють на певних ділянках шкіри географічні обриси, що відповідають окремому міотому. Сегментарним гемангіомам властива найбільша частота ускладнень (рис. 2.2), вони потребують більш тривалого та інтенсивного лікування (Haggstrom A. N. et al., 2007).

Також сегментарні ІГ нерідко поєднуються з іншими аномаліями (табл. 2.2), зокрема, є складовими PHACE синдрому (Posterior fossa anomaly (аномалії задньої черепної ямки), Hemangioma (гемангіома), Arterial anomalies (аномалії артерій), Cardiovascular anomalies (серцево-судинні вади), Eye anomalies (аномалії очей), sternal clefting (розщеплення груднини та/або supraumbilical raphe (надпупко-



А



В

Рис. 2.2. Дівчинка Ч., 5 років. РНАСЕ синдром. Розширені судини і рубці в ділянці сегментарних ІГ.

Таблиця 2.2. Гемангіоми, асоційовані з іншими аномаліями

РНАСЕ асоціація / синдром	Posterior fossa anomaly (аномалії задньої черепної ямки), Hemangioma (гемангіома), Arterial anomalies (аномалії артерій), Cardiovascular anomalies (серцево-судинні вади), Eye anomalies (аномалії очей), sternal clefting (розщеплення груднини та/або supraumbilical raphe (надпупковий шов))
LUMBAR (SACRAL, PELVIS) асоціація / синдром	(Lower body hemangioma (гемангіома нижньої частини тіла), Urogenital anomalies (аномалії сечостатевої системи), Ulceration (виразкування), Myelopathy (мієлопатія), Bony deformities (деформація кісток скелета), Anorectal malformations (аноректальні вади), Arterial anomalies (аномалії артерій), Renal anomalies (аномалії нирок))

вий шов)) та LUMBAR (Lower body hemangioma (гемангіома нижньої частини тіла), Urogenital anomalies (аномалії сечостатевої системи), Ulceration (виразкування), Myelopathy

(мієлопатія), Bony deformities (деформація кісток скелета), Anorectal malformations (аноректальні вади), Arterial anomalies (аномалії артерій), Renal anomalies (аномалії нирок)) синдромами (Metry D. et al., 2009, Iacobas I. et al., 2010).

Локальні гемангіоми зустрічаються найчастіше (понад 70 % випадків), займають окремий локус на шкірі, який не повторює форму чи обриси ембріонального сегмента (рис. 2.3).

Термін «множинні» використовують у випадку, коли на шкірі виявляють понад 10 локальних уражень (рис 2.4).

Не визначеними називають гемангіоми, якщо їх характеристики не відповідають ні сегментарним, ні локальним формам (рис. 2.5).

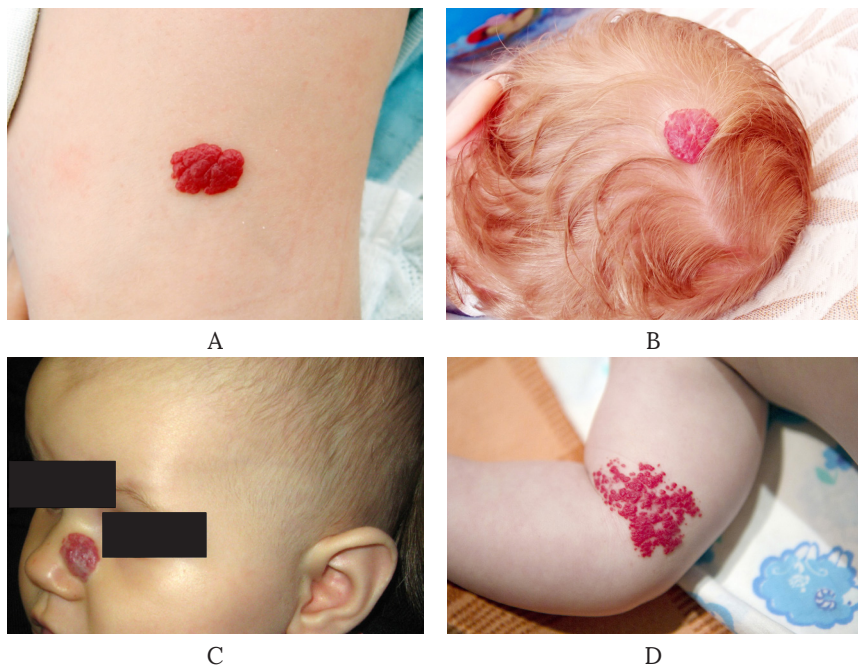


Рис. 2.3. Локальні ІГ у ділянці грудної стінки (А), волосистої частини голови (В), обличчя (С), верхньої кінцівки (D).



А



В

Рис. 2.4. Дівчинка Р., 5 місяців: А – множинні ІГ шкіри невеликих розмірів; В – велика ІГ в ділянці шії.



А



В



С

Рис. 2.5. Дівчинка К., ІГ у ділянці гомілковостопного суглоба: А – у віці 3 місяці; В – 5 місяців; С – 7 місяців. Циркулярне ураження не відповідає міотомам нижньої кінцівки, тому не віднесено до сегментарних, площа ураження велика, тому не віднесено до локальних. Пухлина поступово регресує на фоні медикаментозного лікування.

Етіологія, патогенез, патоморфологія гемангіоми

Етіологія і патогенез ІГ достовірно не з'ясовані. Опубліковані дані щодо походження гемангіоми від ендотеліальних клітин-попередників (Bischoff J., 2009), проте походження власне цих клітин-попередників залишається невідомим, що спричинило появу численних теорій.

Пухлина складається з незрілих ендотеліальних клітин, які швидко проліферують і утворюють сітку невпорядкованих кровоносних судин. Регуляція між вже існуючими та новоутвореними судинами порушена (Carmeliet P., Jain R. K., 2000), в утворенні пухлини основну роль відіграє формування судин *de novo* з ендотеліальних клітин-попередників. Чимало зовнішніх та внутрішніх чинників можуть впливати на ріст ІГ. На основі експериментів *in vitro* та *in vivo* з використанням людських ендотеліальних клітин ІГ встановлено, що внутрішній дефект незрілих клітин, які містяться в ІГ, призводить до їх аберантної проліферації та диференціації (Boye E. et al., 2001). Існують також наукові гіпотези, які стверджують, що клітини гемангіоми беруть свій початок від стовбурових клітин (Khan Z. A. et al., 2008) та ендотеліальних клітин-попередників (Kleinman M. E. et al., 2003). З точки зору впливу фармакологічних засобів цікавий наступний експеримент, проведений на мишах. Рапаміцин (сіролімус), інгібітор рапаміцин-чутливих рецепторів ссавців (mTOR рецепторів), блокує здатність до самооновлення стовбурових клітин гемангіоми, змінює їх диференціювання до фенотипу периваскулярних клітин замість адипогенних, пригнічує формування кровоносних судин (Greenberger S. et al., 2011).

Знання стосовно етіології та патогенезу ІГ поступово розширюються, проте однозначної думки про її походження немає, про що свідчить існування різних теорій.

У публікаціях останніх років автори надають перевагу плацентарній теорії, згідно з якою ІГ походить від плацентарних трофобластів (Pittman K. M. et al., 2006; Sun Z. Y. et al., 2008). Підтвердженням цієї теорії є виявлення ряду маркерів, які властиві як плацентарній тканині, так і гемангіомам, зокрема

глюкозотранспортний протеїн (GLUT-1), йодотрофін деіонідаза, мерозин, антиген Lewis Y (Barnes C. M. et al., 2007). Порушення плацентарного бар'єру може сприяти руху емболів, що утворені плацентарними ендотеліальними клітинами, до тканин плода через пермісивний право-лівий шунт фетального кровообігу. Відповідно до плацентарної теорії можна пояснити збільшення частоти виникнення ІГ у глибоко недоношених дітей, після проведеної біопсії хоріона та при патології плаценти (Sangüeza O. P., Requena L., 2003).

Теорія естрогенового впливу базується на твердженнях, що ІГ частіше діагностують у дівчаток, виявленні естрогенових рецепторів у проліферуючих ендотеліальних клітинах ІГ, підвищення рівня 17- β естрадіолу (який відомий як захисний чинник від індукованого гіпоксією апоптозу). Впродовж перинатального періоду рівень вільного естрогену підвищений, який може стимулювати ділянки гіпоксії ендотелію та індукувати утворення гемангіоми (Kleinman M. E. et al., 2007).

Згідно з гіпоксичною теорією, гіпоксія сприяє активації факторів, які стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин-попередників. Проте у цій теорії є посилення на взаємозв'язок гіпоксії та підвищеного вмісту естрогенів у ранній неонатальний період, зокрема, високий вміст естрогенів сприяє утворенню нових судин (Chang E. I. et al., 2007).

Теорія факторів ангиогенезу стверджує, що специфічні фактори ангиогенезу, такі як фактор росту ендотелію, інсуліноподібний фактор росту-2, фактор росту тканин бета істотно підвищуються протягом періоду проліферації, перевищуючи рівень у сироватці крові здорових дітей, та знижуються у фазу інволюції (Przewratil P. et al., 2009, Przewratil P. et al., 2010).

Генетична теорія стверджує, що ІГ може мати спадковий механізм передачі, зокрема аутосомно-домінантний з неповною пенетрантністю генів, однак специфічний ген на сьогоднішній день не виділений (Blei F. et al., 1998).

Характеристика росту та інволюції ІГ, яка визначається при фізикальному дослідженні, відбувається паралельно проліферативній активності пухлини. Протягом проліферативної

фази ангиогенез відбувається за рахунок швидкого поділу ендотеліальних клітин, які формують скупчення синусоїдальних судинних каналів з живильними артеріями і дренажними венами (Smithers C. J., Fishman S. J., 2004). Ангиогенез проходить під впливом таких біологічно активних речовин як фактор росту фібробластів, судинний ендотеліальний фактор росту, IV тип колагенази. Протягом фази інволюції активність ангиогенезу знижується по мірі апоптозу ендотеліальних клітин. Цей процес відбувається на фоні підвищеного впливу інгібіторів ангиогенезу, таких як інтерферон- β та тканинний інгібітор або металопротеїназа (Razon M. J. et al., 1998). Визначення інгібіторів та активаторів ангиогенезу є об'єктивним чинником стадійності перебігу ІГ, який може бути використаний для оцінки ефективності антиангіопроліферативних середників (Takahashi K. et al., 1994).

Клінічні прояви ІГ

У більшості випадків гемангіома являє собою поодинокі шкірні ураження з переважною локалізацією в ділянці голови і шиї (до 60 %), тулуба (25 %) та кінцівок (15 %). Близько 20 % пацієнтів мають множинні пухлини, які можуть локалізуватися також у печінці, шлунково-кишковому тракті, мозку (Vaidya S. et al., 2009).

Інфальтильній гемангіомі притаманний унікальний життєвий цикл, ріст ІГ називають «п'есою на три дії» (Mulliken J. V., 2013). У перший рік життя відбувається швидкий ріст пухлини (фаза проліферації), за якою іде фаза стабілізації та повільної регресії від 1 до 7 років. Після інволюції гемангіома ніколи не рецидивує. Враховуючи цей передбачуваний клінічний перебіг можна стверджувати, що шкірні плями червоного забарвлення у підлітків та дорослих не можуть бути гемангіомами (Burrows P. E. et al., 1998).

Клінічно інфантильні гемангіоми проявляються в середньому на другому тижні життя (рис. 2.6), інколи виявляють доклінічні шкірні ознаки. ІГ у цей період може мати вигляд червоної, білої чи синьої плями або телеангіектазії.



А



В



С

Рис. 2.6. Хлопчик П., ІГ в ділянці грудної стінки, природний перебіг захворювання (лікування не проводилося): А – у віці 3 місяці; В – 6 місяців; С – 11 місяців.

Для ІГ не характерне лінійне прискорення росту, інтенсивність проліферації відрізняється у різні вікові періоди (Tollefson M. M., Frieden I. J., 2012). Фаза проліферації гемангіоми характеризується її швидким ростом протягом перших 6–8 місяців життя. Пухлина, яка локалізується у поверхневих шарах дерми, має яскраво-малинове або темно-червоне забарвлення, чіткі контури, дрібногорбкувату поверхню (рис. 2.6, А), при натискуванні блідне (раніше мала назву «капілярна»).

Пухлини, які розташовані у глибоких шарах дерми, підшкірній клітковині або м'язах, вкриті незміненою шкірою, припіднімають її поверхню та надають синюватого забарвлення завдяки просвічуванню судин (рис. 2.7), раніше їх називали «кавернозними» гемангіомами. Їх максимальний ріст відбувається приблизно на місяць пізніше, ніж ріст поверхневих ІГ, діагноз зазвичай встановлюють у дітей віком 3–5 місяців.



Рис. 2.7. ІГ, розташовані в підшкірній клітковині: А – дівчинка З., 10 місяців, ІГ в ділянці чола; В – дівчинка Р., 2 місяці. ІГ в ділянці верхньої повіки і чола.

Впродовж перших двох місяців майже усі ІГ подвоюються у розмірах, у період швидкого росту локальна ІГ площею 4 см^2 може перетворитися у сегментарну ІГ площею 40 см^2 (Chang L. C. et al., 2008). Зі швидким ростом ІГ у фазу проліферації пов'язані ускладнення, такі як виразкування, інфікування, кровотеча, некроз, обструкція дихальних шляхів, порушення зору, серцева недостатність.

Локалізація і розміри гемангіоми можуть бути прогностичними чинниками виникнення ускладнень та їх характеру (Haggstrom A. N. et al., 2007). Утворення виразок на поверхні гемангіоми є найчастішим місцевим ускладненням, що зустрічається до 15 % випадків (Kim L. H. C. et al., 2011). Найбільш схильні до виразкування гемангіоми промежини, губ, паротидної ділянки, природних складок шкіри (рис. 2.8) (Greene A. K. et al., 2004).

Виразкування гемангіоми супроводжується болем, порушенням сну, неспокоєм дитини, а також може поєднуватися з кровотечею (41 %) та інфікуванням (16 %) (Chamlin S. L. et al., 2007). Значна крововтрата, що вимагає гемотрансфузії, не характерна для ІГ. Поява плям білого кольору на поверхні ІГ у ранній проліферативний період може бути передвісником формування великих прогресуючих виразок, що отримало



А



В

Рис. 2.8. Ускладнення проліферативної фази ІГ: А – хлопчик Д., ІГ верхньої повіки спричинила деформацію рогівки, астигматизм; В – дівчинка Ш., 4 місяці. ІГ промежини, ускладнена виразками, виражений больовий синдром.

назву «ранньої білої ознаки гемангіоми» (Maguiness S. M. et al., 2010).

Механізм утворення виразок при ІГ вивчений недостатньо. Згідно з різними поясненнями, він може виникати як результат місцевої ішемії на фоні мікрошунтування судин всередині пухлини, згідно з іншою гіпотезою, виразки утворюються в результаті втрати природного кератинового бар'єру і патологічних гіперпластичних змін в епідермісі (Bielenberg D. R. et al., 1999).

Фаза інволюції гемангіоми триває у період 1–7 років, для неї характерний повільний регрес пухлини, хоча вона може продовжувати рости пропорційно росту дитини. У фазі інволюції забарвлення гемангіоми стає більш блідим, консистенція м'якшою. Починаючись у центрі, западання та освітлення шкіри поширюються на периферію (рис. 2.9). У інших випадках на фоні нормальної шкіри контуруються розширені звивисті вени (рис. 2.10).

У 50 % дітей інволюція закінчується до 5 років, у 70 % – до 7 років, в інших 30 % випадків повний зворотний розвиток пухлини може тривати до 10–12 років (Richter G. T., Friedman A. B., 2012, Azizkhan R. G., 2013). При повній інволюції ІГ більшість пацієнтів мають нормальну шкіру в ділянці первинного ура-

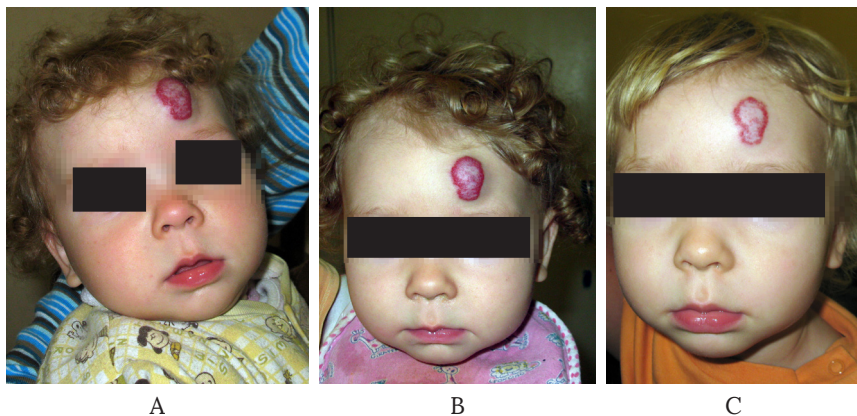


Рис. 2.9. Дівчинка Г., ІГ в ділянці чола (фото). З часом забарвлення ІГ світліше, починаючи від центру, ураження стає більш плоским: А – 5 місяців; В – 8 місяців; С – 1 рік.

ження. У випадку великих гемангіом можливе залишкове перерозтягнення, стоншення і пігментація шкіри (рис. 2.11). У ділянках виразок можуть утворюватися рубці.

Для визначення характеристики множинних уражень шкіри в літературі використовують термін «гемангіоматоз», при якому шкірні ураження поєднуються з гемангіомами внутрішніх органів (Smolinski K. N., Yan C., 2005, Willenberg T., Baumgartner I., 2008).

Оскільки кількість шкірних гемангіом, які достовірно корелюють з ураженням внутрішніх органів, невідома, необхідне УЗ-дослідження органів черевної порожнини та центральної нервової системи для усіх пацієнтів з множинними шкірними ураженнями (Schupp C. J. et al., 2010).



Рис. 2.10. Хлопчик С., 3 роки. ІГ в ділянці грудної стінки, фаза інволюції. Контуруються розширені звивисті вени.



А



В



С

Рис. 2.11. Дівчинка А., ІГ в ділянці шиї і грудної стінки: А – 2 місяці, фаза проліферації, виражений больовий синдром, виразки у складках; В – 7 місяців, інволюція на фоні системної терапії пропранололом; С – 2 роки, незворотні фіброзно-жирові зміни шкіри, в центрі ураження шкіра у вигляді «пергаментного паперу».

Діагностика ІГ

У більшості випадків шкірного ураження діагноз гемангіоми встановлюють лише при фізикальному дослідженні, проте у деяких випадках (наприклад, незмінена шкіра за наявності м'якотканинного утворення, а також нетипові шкірні прояви, складна локалізація) діагностика на основі виключно огляду пацієнта може призвести до діагностичних і, в подальшому, до тактичних помилок (Dubois J., Garel L., 1999). Для визначення лікувальної тактики – активної чи вичікувальної – дуже важливо є рання діагностика (Eivazi B., Ardelean M. et al., 2008).

ІГ класифікують відповідно до стадії розвитку, особливостей росту, проявів і органної належності. При визначенні стадійності кольорове ультразвукове сканування є єдиним до-

стовірним методом визначення активності і агресивності ІГ (Urban P. et al., 2011). Несподівано мало публікацій присвячено ролі ультразвукової діагностики при гемангіомах і судинних мальформаціях, не зважаючи на її високу інформативність, доступність, неінвазивність, невисоку вартість (Paltiel H. J. et al., 2000). З моменту широкого впровадження антиангіопроліферативних середників променева діагностика стала відігравати важливу роль для визначення лікувальної тактики судинних пухлин і судинних мальформацій, а також для оцінки ефективності лікування (Dubois J., Alison M., 2010).

У продромальній (доклінічній) фазі ІГ при ультразвуковому кольоровому доплерівському скануванні (КДС) не мають характерних ознак, проте можна виявити припіднімання шкіри, що дозволяє диференціювати її від капілярних мальформацій (Mattassi et al., 2009).

У ранній фазі, або фазі ініціації, ІГ може частково проявитися протягом декількох днів.

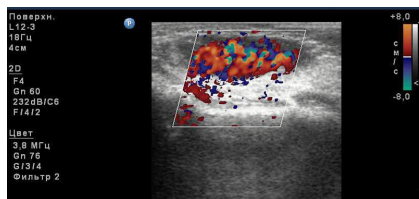
У фазі проліферації гемангіоми КДС виявляє максімальну мікроциркуляцію, практично відсутні ділянки невазуляризованої тканини (рис. 2.12).



А



В



С

Рис. 2.12. Хлопчик М., 5 місяців, ІГ привушної ділянки, змішана: А – фото; В – УЗД в режимі сірої шкали, гіпоехогенне новоутворення часточкової структури; С – УЗД в режимі КДС, висока васкуляризація, відсутні безсудинні ділянки.

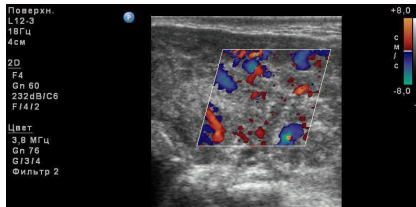
У привідних судинах визначається висока швидкість кровотоку, зрідка виявляють артеріовенозні шунти, що може спричинити помилковий діагноз артеріовенозної мальформації (Dubois J., Alison M., 2010). У цій фазі диференційний діагноз з судинними мальформаціями з швидким кровотоком є складним і водночас важливим, оскільки тактика лікування і прогноз істотно відрізняються (Paltiel H. J. et al., 2000).

Чим більше виражена капіляризація, тим активніша гемангіома. Протягом фази проліферації поверхневі ІГ проліферують з різною швидкістю, з екзофітним або ендофітним підшкірним ростом. Відповідно до типу росту, ІГ можуть бути дифузними, інфільтративними або відмежованими.



А

Фаза дозрівання настає коли проліферація знижується вдвічі. УЗ-дослідження в режимі КДС виявляє формування великих дренажних вен і зниження капіляризації (рис. 2.13). Гемангіоми з артеріальним кровотоком відрізняються від АВМ наявністю солідної тканини (Paltiel H. J. et al., 2000).



В

Рис. 2.13. Хлопчик М., 7 місяців, ІГ привушної ділянки, фаза стабілізації: А – фото, зменшення інтенсивності забарвлення та зменшення розмірів пухлини; В – УЗД, ділянки неvascularизованої тканини і розширені вени.

У фазі регресу УЗД в режимі КДС виявляє ділянки гіперехогенної тканини і розширені вени (рис. 2.14).

Фаза регресу зазвичай завершується до 6-річного віку дитини і швидше відбувається при поверхневих гемангіомах, ніж при шкірних ди-

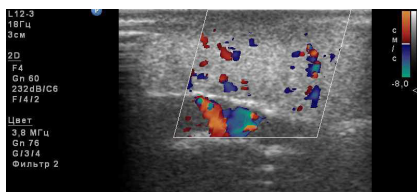
фузних або підшкірних. При УЗ-дослідженні виявляють гіперехогенні ділянки як прояв фіброзно-жирової трансформації.

МРТ є дослідженням резерву, яке при ІГ м'яких тканин використовується лише у неясних випадках, при нетиповій клінічній картині, ІГ великих розмірів, наявних при народженні (рис. 2.15) для визначення розповсюдження процесу та характеристики тканини і судин ділянки ураження. МРТ зображення різняться залежно від біологічної фази гемангіоми. У фазу проліферації вона має вигляд чітко відмежованого утворення часточкової структури з сигналом високої інтенсивності на T2 і переміжним сигналом на T1.

Втрата сигналу може виникати за ходом живлячих артерій з швидким током крові і дренажних вен (Meyer J. S. et al., 1991). При контрастному дослідженні гемангіома у цій фазі рівномірно інтенсивно накопичує контраст (Navarro O. M. et al., 2009). Незважаючи на наявність судин з високою швидкістю кровотоку у цій фазі, на відміну від АВМ, не визначаються артеріовенозні шунти (Moukaddam H. et al., 2009). У фазі інволюції МРТ-зображення будуть більш різноманітними, оскільки з'являються ділянки жирової тканини, яка підвищує інтенсивність сигналу, а також зменшується накопичення контрастної речовини (Abernethy L. J., 2003). У випадку вира-



А



В

Рис. 2.14. Хлопчик М., 1 рік, ІГ приушної ділянки, фаза регресу: А – фото, зменшення інтенсивності забарвлення та зменшення розмірів пухлини; В – УЗД, структура пухлини стає гіперехогенною, поодинокі венозні судини.

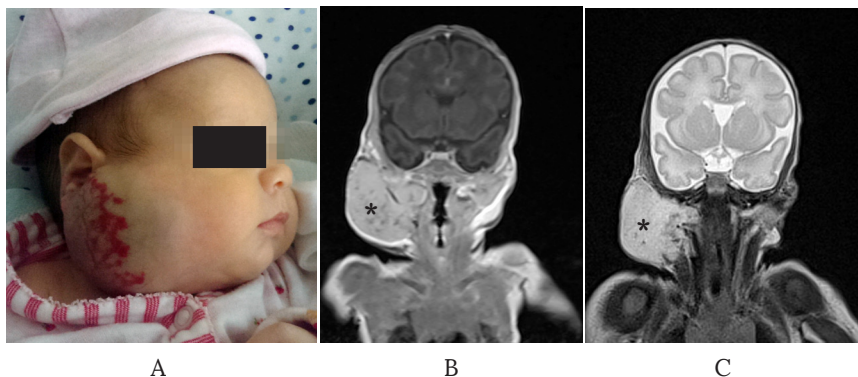


Рис. 2.15. Дівчинка Д., 2 місяці. ІГ паротидної ділянки справа: А – фото, пухлиноподібне утворення в привушній ділянці великих розмірів, зміни шкіри. МРТ у фронтальній проекції: В – режим Т1; С – режим Т2. Визначається відмежоване судинне утворення часточкової структури (*).

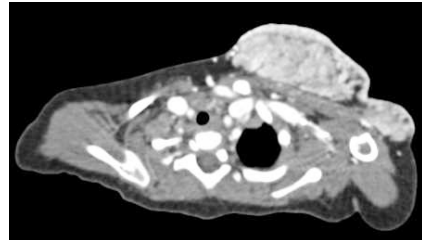
женого набряку навколишніх тканин необхідно виключити інші пухлини, в тому числі злоякісні (саркому, нейробластому, гемангіоперицитому, фібросаркому тощо) (Dubois J., Alison M., 2010).

КТ має обмежене використання у випадку ІГ м'яких тканин. КТ з контрастуванням використовують для діагностики уражень внутрішніх органів, у випадку компресії дихальних шляхів, для проведення диференційної діагностики з судинними мальформаціями. Перевагою його є швидкість виконання діагностичної процедури, можливість виконання її без загального знеболювання. У фазу проліферації ІГ являє собою судинне утворення, що інтенсивно накопичує контраст в артеріальну фазу (рис. 2.16).

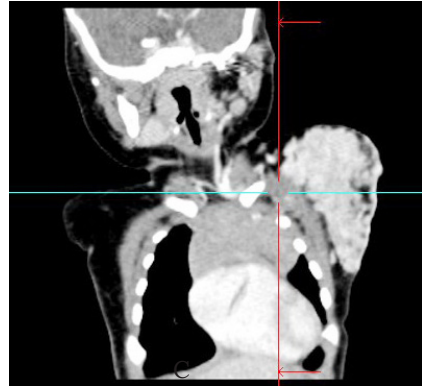
Проте навіть гістологічне дослідження залишало відкритим питання щодо виду гемангіоми до 2000 року, коли North P. E. et al. дослідили, що глюкозотранспортний протеїн GLUT1 є специфічним імуногістохімічним маркером ІГ протягом усіх фаз її існування. За результатами ретроспективного дослідження, у 97 % дітей з ІГ віком від 1 до 11 років при дослідженні понад 50 % мікросудин ураженої ділянки виявлена інтенсивна ендотеліальна GLUT1 імунореактивність. Жодної



A



B



C



D



E

Рис. 2.16. Дівчинка П., 5 місяців. ІГ м'яких тканин грудної стінки і лівого плечового суглоба: А – фото, ІГ великих розмірів, з виразками на поверхні; В – КТ з внутрішньовенним контрастуванням, аксіальна проекція, інтенсивне накопичення контрасту; С – фронтальна проекція, ураження обмежене м'якими тканинами грудної стінки; D – 3D-реконструкція наочно демонструє судинну структуру пухлини, відсутність невазуляризованих ділянок; E – фото через 1 місяць, швидкий регрес на фоні терапії пропранололом.

GLUT1 імунореактивності не було виявлено при дослідженні судинних мальформацій у пацієнтів віком від 5 до 75 років, а також при дослідженні грануляційної тканини і піогенної гранульоми. Отже, GLUT1 протеїн є високоспецифічним діагностичним маркером ІГ, а його висока експресія в нормальних тканинах, які виконують бар'єрну функцію на межі кров-тканини, є шляхом до більш глибокого розуміння молекулярних механізмів виникнення і еволюції ІГ.

Особливості гемангіом різних локалізацій

Гемангіоми печінки

Гемангіома печінки є відносно рідкісним захворюванням, у літературі переважають повідомлення з невеликою кількістю спостережень, що ускладнює статистичний аналіз. Також певні непорозуміння спричиняє неоднорідна термінологія, яка використовується у різних джерелах. Зокрема, нерідко зустрічаються терміни «капілярна», «кавернозна», а термін «ангіома» вживається як для характеристики інфантильних гемангіом, так і для судинних мальформацій, які діагностують у будь-якому віці (Meyers R. L., 2007).

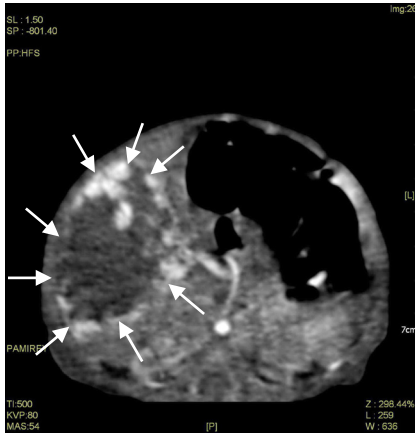
Клінічні прояви ІГ печінки коливаються від безсимптомного перебігу до застійної серцевої недостатності, яка поєднується з судинними шунтами всередині печінки, до гострої печінкової недостатності з гіпотиреоїдизмом, абдомінальним компартмент-синдромом та летальним наслідком (Kulungowska A. M. et al., 2012). Гемангіома печінки є істинною судинною пухлиною дитячого віку, яку потрібно диференціювати від судинних мальформацій, що існують протягом усього життя.

Скринінговим методом діагностики судинних новоутворень є ультразвукове сканування, якого може бути достатньо у випадку ураження лише поверхневих тканин. Для діагностики ураження внутрішніх органів необхідні додаткові методи візуалізації. Багато авторів надають перевагу МРТ (Bosemani T.

et al., 2012; Christison-Lagay E. R. et al., 2007), яка є неінвазивною і високоінформативною діагностичною процедурою. КТ з внутрішньовенним контрастуванням для діагностики судинних утворень у паренхіматозних органах не поступається за інформативністю МРТ, перевагою КТ у цій віковій групі є можливість проводити обстеження без садації, а недоліком – променеве навантаження.

У 2007 році на основі аналізу результатів візуалізації гемангіом печінки виділено три їх види: вогнищеві (фокальні), багатовогнищеві (мультифокальні) та дифузні (Christison-Lagay E. R. et al., 2007).

Автори висунули гіпотезу, що вогнищева гемангіома печінки є печінковим еквівалентом вродженої гемангіоми шкіри зі швидкою інволюцією (RICH), тоді як мультифокальна та дифузна є істинними інфантильними гемангіомами, які у своєму розвитку проходять той же цикл, що і більш поширені ІГ шкіри. Подальші дослідження підтвердили це припущення. Зокрема, при імуногістохімічних дослідженнях у вогнищевих гемангіомах печінки не виявлено GLUT-1 (North P. E et al., 2000). Вроджена гемангіома еволюціонує протягом внутрішньоутробного життя і до моменту народження досягає свого повного розвитку, в подальшому у неї немає потенціалу росту (Mulliken J. B., Enjolras O., 2004). Для фокальних гемангіом печінки не характерно поєднання зі шкірними гемангіомами, а оскільки вони розвиваються протягом внутрішньоутробного періоду, то можуть бути виявлені пренатально (Morris J. et al., 1999). Більшість фокальних гемангіом печінки діагностують як пухлиноподібне утворення у відносно здорових дітей випадково при дослідженні органів черевної порожнини. Можлива транзиторна тромбоцитопенія або анемія в результаті тромбозів всередині ураження. При КТ виявляють добре відмежовану солітарну сферичну пухлину з інтенсивним накопиченням контрасту по периферії та зниженням його інтенсивності в центрі внаслідок тромбозу, некрозу або крововиливів всередину пухлини (рис. 2.17).



А



В

Рис. 2.17. Дівчинка Ш., 1 місяць, фокальна гемангіома печінки. КТ з внутрішньовенним контрастуванням, А – аксіальна проекція; Б – фронтальна проекція. Пухлина локалізується у 5–6 сегментах, розмірами 74×48×50 мм, контраст накопичує лише по периферії, центральна частина гіподенсна, неоднорідна (стрілки).

Крововиливи в пухлину зазвичай відбуваються під час перебування від фетального кровообігу до постнатального і пояснюють помірну анемію та транзиторну незначну тромбоцитопенію у ранній неонатальний період. Виявляють також кальцинати, кількість яких збільшується по мірі інволюції пухлини (Christison-Lagay E. R. et al., 2007). На фоні резорбції тромбів може спостерігатися кон'югаційна гіпербілірубінемія (Dickie et al., 2014). При ультразвуковому дослідженні виявляють добре відмежовану судинну пухлину з великими живлячими артеріями і дренуючими венами, можливі субкапсулярні кальцинати. Інколи артеріальна судина, що підходить до гемангіоми, має великий діаметр та прямий шунт до печінкових вен, що може спричинити симптоми серцевої недостатності. Інволюція пухлини зазвичай закінчується до 12–14 місяців (Kulungowski A. M., Fishman S., 2012).

Мультифокальні і дифузні гемангіоми печінки є інфантильними гемангіомами, для них характерний швидкий ріст

протягом перших 12 місяців життя і повільна інволюція протягом 1–5 років (Kulungowska A. M. et al., 2012).

Багатовогнищеві гемангіоми печінки на КТ з контрастуванням являють собою окремі сферичні утворення, відокремлені один від одного нормальною паренхімою печінки (рис. 2.18).

Мультифокальні гемангіоми печінки найчастіше поєднуються з множинними гемангіомами шкіри (рис. 2.19), тому за наявності більш ніж трьох гемангіом шкіри слід виконати УЗД для виявлення прихованих вогнищ ураження, насамперед печінки. Оскільки мультифокальні гемангіоми печінки є інфантильними GLUT-1 позитивними гемангіомами (Cavalli R. et al., 2013), для їх лікування застосовують пропранолол, як і для лікування поверхневих ІГ.

Відмінністю дифузної гемангіоми печінки є відсутність нормальної печінкової тканини в ділянці ураження, яка повністю заміщена тканиною пухлини. Клінічний перебіг зазвичай є тяжчим, ніж при вогнищевих чи багатовогнищевих гемангіомах печінки. Серцева недостатність розвивається зрідка, оскільки великі артеріовенозні шунти дифузним гемангіомам печінки не властиві. Характерними є порушення функції печінки з метаболічними та коагуляційними розладами.

Усі інфантильні гемангіоми прискорюють метаболізм 3-го типу йодотропінової деїодинази (D3) – ферменту, який конвертує тиреоїдний гормон у його неактивну форму, спричиняючи набутий гіпотиреоїдизм (Huang S. A. et al., 2000). У нормі D3 знаходиться в мозку і плаценті, де каталізує перетворення

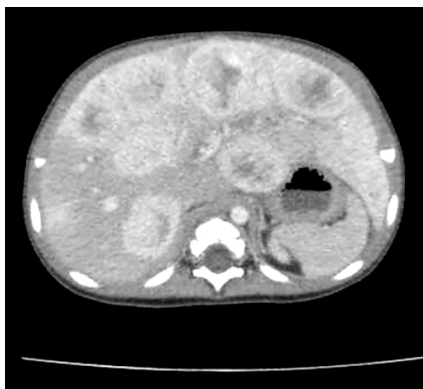


Рис. 2.18. Дівчинка Л., 4 місяці. КТ з контрастуванням, аксіальна проекція. Множинні гемангіоми печінки являють собою округлі вогнища, що інтенсивно накопичують контраст в артеріальній фазі, розділені нормальною паренхімою печінки.



A



C



F



B



D



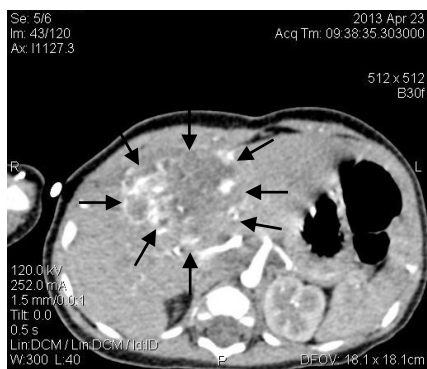
E

Рис. 2.19. Хлопчик О., множинні гемангіоми шкіри і печінки: А – фото на 3 день життя; В, С – фото у 4 місяці, множинні гемангіоми шкіри; D, E – КТ з контрастуванням, аксіальна проекція; вогнища в 2-3, 4 та 6-7 сегментах печінки (D – артеріальна фаза, E – фаза печінкової рівноваги); F – фото у 14 місяців, інволюція більшості шкірних елементів.

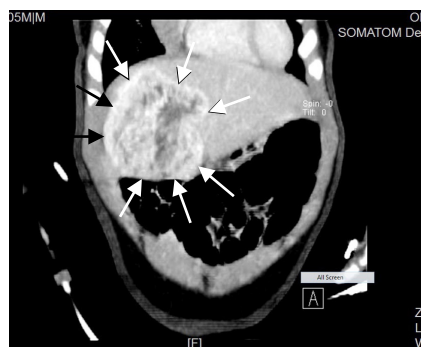
тироксину і трийодтироніну до неактивних метаболітів. Плацентарний D3 відіграє роль у захисті плода від материнських тиреоїдних гормонів. Випадок тяжкого гіпотиреоїдизму у дитини з великою гемангіомою печінки спонукав до визначення D3 в пухлині (Huang et al., 2000). Підвищений рівень D3 виявили також у гемангіомах інших локалізацій у дітей віком до 12 місяців, тому визначення рівня сироваткових гормонів щитоподібної залози необхідне в усіх пацієнтів з великими гемангіомами. По мірі інволюції гемангіоми явища гіпотиреоїдизму зменшуються (Konrad D. et al., 2003).

Дифузну ГП діагностовано в новонародженого хлопчика під час УЗД органів черевної порожнини. При КТ з контрастуванням виявлено ураження 80×50×45 мм, яке накопичує контраст як по периферії, так і в центрі, займає майже всю праву частку печінки (рис. 2.20).

Дифузна ГП супроводжувалася симптомами печінкової недостатності (підвищення рівня трансаміназ, білірубіну). У дитини також у перші місяці життя відмічався гіпотиреоїдизм, що призвело до затримки психомоторного розвитку. У зв'язку з тяжким перебігом захворювання з розвитком ускладнень у ранній період (з 20 дня) розпочата терапія пропранололом.



A



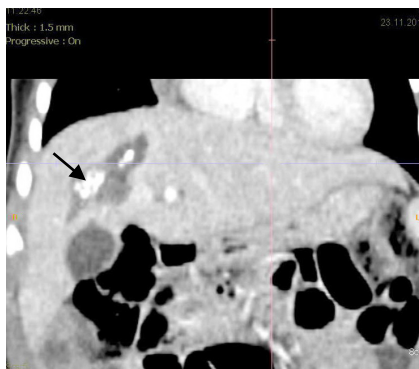
B

Рис. 2.20. Хлопчик К., 5 місяців, дифузна гемангіома печінки. КТ органів черевної порожнини з контрастуванням, артеріальна фаза: А – аксіальна проекція; В – фронтальна проекція.

Тривалість лікування склала 14 місяців. Контрольна КТ з контрастуванням виконана у віці 2,5 року – у правій частці печінки визначаються множинні кальцинати на фоні нормальної паренхіми (рис. 2.21), без ознак патологічного кровотоку. Рівень гормонів щитоподібної залози та біохімічні показники крові в межах норми.



А



В

Рис. 2.21. Хлопчик К., 2,5 року. КТ органів черевної порожнини з контрастуванням: А – аксіальна проекція; В – фронтальна проекція (стрілкою вказано кальцинати).



Рис. 2.22. Дівчинка В., 2,5 місяці. ІГ обличчя зліва, що поширюється на верхню і нижню повіки.

Периорбітальні гемангіоми

Периорбітальні ІГ (рис. 2.22) потребують раннього та інтенсивного лікування, оскільки вони супроводжуються ризиком різноманітних порушень зору (Ceisler E. J. et al., 2004).

Найпоширенішим ускладненням є астигматизм, який розвивається в результаті тиску на рогівку. Амбліопія (порушення зору за умови відсутності структурних дефектів органа зору) може

виникнути у результаті блокування проведення зорового сигналу до стріарної ділянки кори головного мозку, що в подальшому може призвести до постійної сліпоти (Frieden I. J. et al., 2005). ІГ, що локалізується у задній частині орбіти, може бути причиною екзофтальму або зміщення очного яблука. Іншими ускладненнями періорбітальних гемангіом можуть бути косоокість, кератопатія, нейропатія очного нерва тощо. Протягом усього періоду проліферації ІГ необхідне регулярне обстеження офтальмолога з визначенням оптимального терміну початку медикаментозного (рис. 2.23) та/або хірургічного лікування.

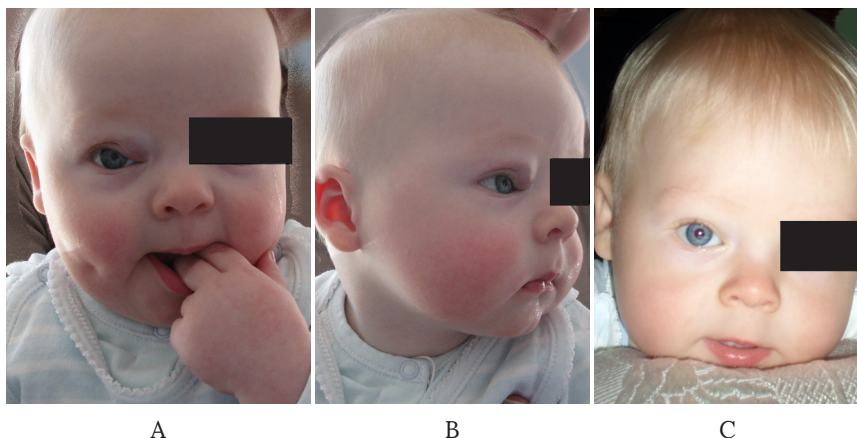


Рис. 2.23. Хлопчик П., ІГ верхньої повіки: А, В – 7 місяців, до початку лікування; С – 13 місяців, через 6 місяців лікування пропранололом.

У випадку підозри на наявність глибокого компонента ІГ, а також якщо діагноз є сумнівним, доцільно провести візуалізацію з застосування УЗД та МРТ (Kwon et al., 2013).

Гемангіоми дихальних шляхів

ІГ, які локалізуються в дихальних шляхах, можуть стати причиною утруднення дихання та в подальшому призвести до дихальної недостатності. Оскільки ІГ дихальних шляхів, як і ІГ інших локалізацій, властива стадійність росту, клінічні про-

яви зазвичай з'являються у період проліферації, тобто у віці від 6 до 12 тижнів, проте симптоми можуть бути також більш ранніми чи пізніми. Основними проявами є кашель, стридор, хриплий крик, ціаноз (Bitar M. A. et al., 2005). Високий ризик ІГ дихальних шляхів існує у дітей з сегментарними гемангіомами обличчя в ділянці нижньої щелепи, а також з гемангіомами, що локалізуються в проекції «бороди», тобто частини обличчя, що охоплює привушні ділянки і поширюється вниз до підборіддя і шиї (Orlow S. J. et al., 1997). Високий ризик ІГ дихальних шляхів також у дітей з РНАСЕ синдромом (рис. 2.24), частота ураження наближається до 50 %, характерна також велика тривалість персистенції симптомів – від 13 до 76 місяців (Haggstrom A. N. et al., 2011; Durr M. L. et al., 2012).

Для діагностики використовують КТ з контрастуванням, при якому ІГ інтенсивно накопичує контраст, визначається звуження просвіту дихальних шляхів (рис. 2.25), МРТ, та в обов'язковому порядку виконують ендоскопічне обстеження. Ларинготрахеобронхоскопію виконують під загальною анестезією. Типовим є локалізоване, гладке, податливе новоутворення (рис. 2.26) у підзв'язковому просторі.

Зазвичай визначається декілька розширених судин у підслизовому шарі. Гемангіома також може бути дифузною, у вигляді яскраво-червоних плям на стінках трахеї без видимого підвищення слизової оболонки (рис. 2.27).

Плями також можуть виявлятися на надгортаннику, черпало-надгортанних складках, грушоподібних кишнях. Поширення на ротоглотку і корінь язика не характерне. Може також спостерігатися зовнішня компресія трахеї гемангіомою середостіння.

Тяжкі ускладнення можливі у випадку локалізації ІГ в інших «критичних» анатомічних ділянках. Гемангіоми шлунково-кишкового тракту зустрічаються рідко, проте вони можуть спричинити шлунково-кишкову кровотечу.

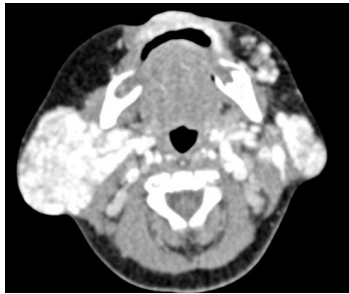
Гемангіоми промежини можуть досягати великих розмірів, у фазу проліферації ускладнюються виразками, кровотечею, інфікуванням (рис. 2.28, 2.29).



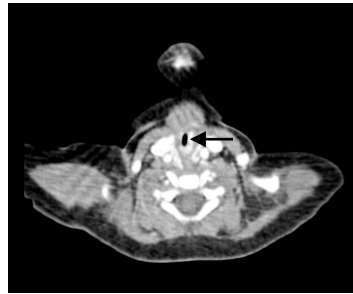
A



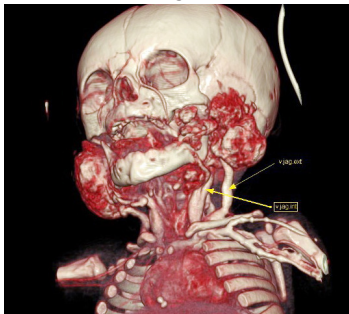
B



C



D

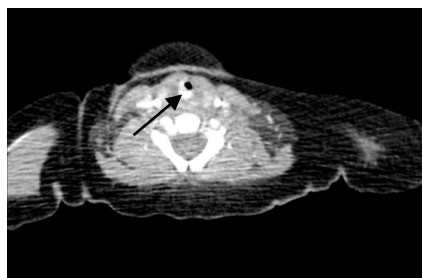


E

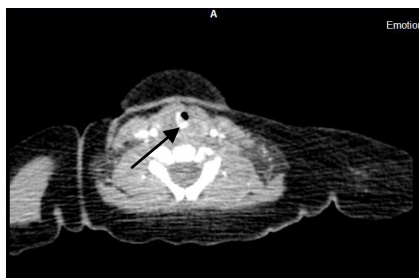


F

Рис. 2.24. Дівчинка Б., РНАСЕ синдром. ІГ в проекції «бороди». Ознаки дихальної недостатності з'явилися у віці 4 місяці: А, В – фото у 4 місяці: пухлиноподібні утворення в паротидних ділянках з обох сторін, зміни шкіри в ділянці щоки і нижньої губи; С – КТ з контрастуванням, інтенсивне накопичення контрасту у привушних ділянках, в ділянці щоки і нижньої губи; D – КТ з контрастуванням, накопичення контрасту в ділянці трахеї; E – 3D реконструкція; F – фото у віці 2 роки, 18 місяців лікування пропранололом, ознак гемангіоми немає, клінічні прояви дихальних розладів відсутні.

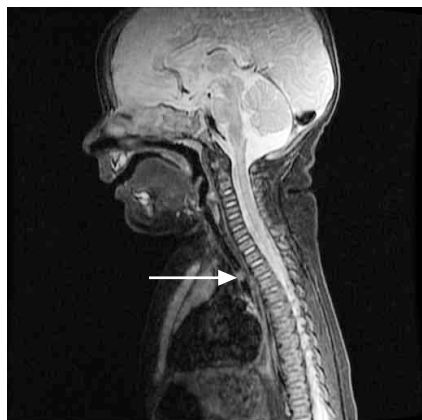


A

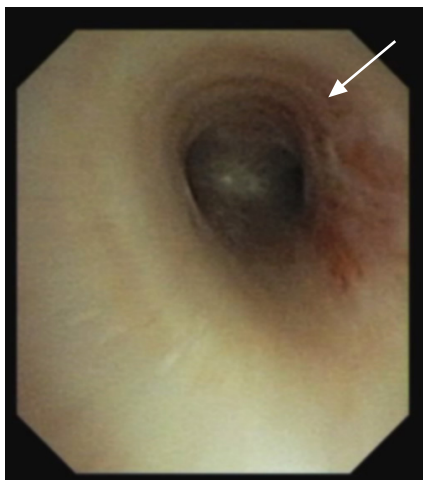


B

Рис. 2.25. Хлопчик Л., 5 місяців. КТ з контрастуванням, аксіальна проекція. ІГ звужує просвіт трахеї, інтенсивно накопичує контраст (вказано стрілкою).



A

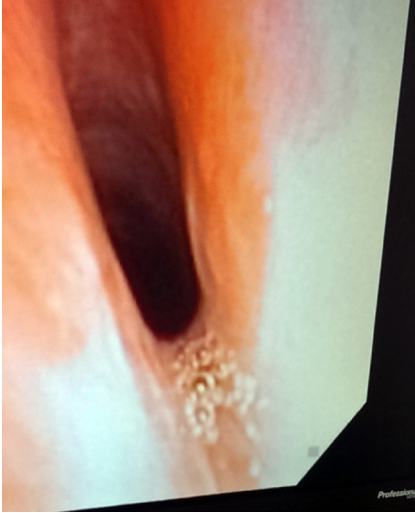


B

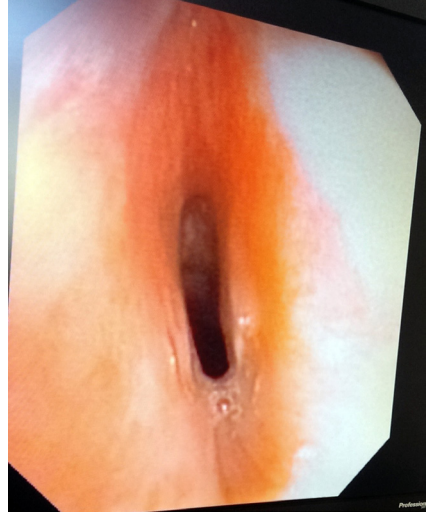
Рис. 2.26. Хлопчик С., 7 місяців. ІГ трахеї: А – МРТ в сагітальній проекції (гемангіома, що перекриває просвіт трахеї, вказана стрілкою); В – трахеобронхоскопія: вище біфуркації локальне розширення судин.

Сильно васкуляризовані гемангіоми вухної раковини можуть спричинити її гіпертрофію і деструкцію хряща (рис. 2.30).

Поширення у слуховий прохід може стати причиною інфекційних ускладнень внаслідок затримки рідини і в подаль-



А



В

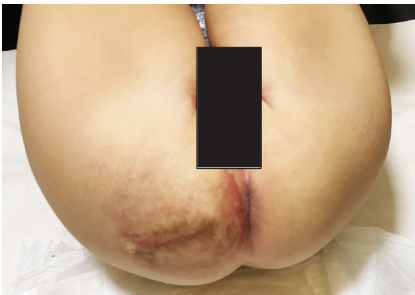
Рис. 2.27. Дівчинка Б., 11 місяців. ІГ трахеї, трахеобронхоскопія.



А



В



С

Рис. 2.28. Дівчинка С., ІГ промежнини, ускладнена виразками з інфікуванням: А – фото у 4 місяці; В – фото у 6 місяців; С – фото в 1 рік.



А



В

Рис. 2.29. Дівчинка З., ІГ промежини. А – фото у 3,5 місяця; В – фото в 1 рік.



А



В

Рис. 2.30. Дівчинка В., ІГ вушної раковини, зовнішнього слухового проходу: А – фото у віці 6 місяців; В – фото у віці 13 місяців.

шому призвести до порушення слуху. Тому ІГ, розташовані в періаурикулярній ділянці, на вушній раковині, потребують отоскопії.

Періоральна локалізація може стати причиною утрудненого вживання їжі, деформації губ (рис. 2.31) і в особливо складних випадках може призвести до деформації щелепи та порушення прорізування зубів (рис. 2.32). Якщо ураження



А



В



С

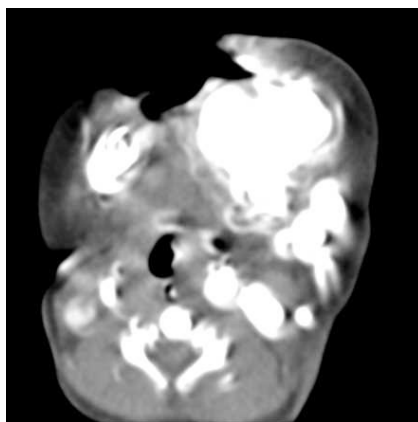
Рис. 2.31. ІГ періоральної ділянки: А – дівчинка Б., 1,5 місяця. ІГ в ділянці верхньої губи; В – дівчинка Т., 5 місяців, ІГ нижньої губи з виразкуванням, больовим синдромом; С – дівчинка Б., 6 місяців. ІГ верхньої губи, порушене змикання губ, слинотеча.

поширюється на слизову оболонку ротоглотки або розташоване на шкірі передтрахеальної ділянки, необхідно виключити ураження трахеї.

ІГ обличчя можуть призводити до косметичних і функціональних розладів, залежно від їх розміру. При такій локалізації нерідко виникає необхідність у ранньому початку активного лікування для якнайшвидшого досягнення фази регресу.



А



В



С



Д

Рис. 2.32. Хлопчик Б., 3 місяці. ІГ нижньої щелепи зліва, фаза проліферації, істотна деформація нижньої щелепи: А – фото; В – КТ з контрастуванням, аксіальна проекція. Інтенсивне накопичення контрасту в ділянці нижньої щелепи зліва, відсутність солідної тканини; С – фото у віці 2 роки, після хірургічного лікування, залишкова деформація щоки; Д – КТ після лікування. Деформація нижньої щелепи.

Диференційна діагностика ІГ

Існує дві сентенції, про які необхідно пам'ятати, оцінюючи шкірні судинні ураження у немовлят: не усі ІГ зовнішнім виглядом нагадують полуницю, та не усі ураження у вигляді полуниці є ІГ (Marler J. J., Mulliken J. B., 2005). Не зважаючи

на значне поширення, діагноз нерідко встановлюють невір-но. Глибокі гемангіоми, особливо у шийній та аксиллярній ділянках, нерідко приймають за лімфатичні мальформації. Іншою судинною пухлиною, що візуально нагадує ІГ, може бути фібрросаркома (Boon L. M. et al.). Наявність при народженні, швидкий ріст, поява у більш старшому віці, набряк навколишніх тканин є нетиповими ознаками для ІГ і потребують подальшого обстеження пацієнта. Якщо клінічні прояви, результати ультразвукового дослідження, додаткових методів обстеження, зокрема КТ чи МРТ, залишають найменші сумніви щодо злоякісності процесу, необхідно виконати біопсію.

Супутні вади розвитку

Вроджені вади розвитку рідко асоціюються з ІГ, проте гемангіоми великого розміру і ті, що розташовуються по середній лінії, потребують особливої уваги.

ІГ обличчя і голови можуть поєднуватися зі структурними вадами центральної нервової системи (аномалія задньої черепної ямки), інтра- та екстракраніальних артерій (гіпоплазія або відсутність сонних чи хребтових артерій, аневризми), серця, аорти (коарктація), очей (катаракта), а також з розщепленням груднини (PHACES-синдром – Posterior fossa malformations, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiac defects, Eye anomalies, and Sternal defects). Цей синдром вперше описали Frieden et al. у 1996 році. Хоча стандартизовані критерії для визначення синдрому не були визначені, вважають, що діти з великими гемангіомами обличчя і волосистої частини голови потребують більш ретельного обстеження (неврологічного, кардіологічного, офтальмологічного). Гемангіоми при PHACES-синдромі зазвичай великого розміру (> 5 см в діаметрі) та мають характерну локалізацію (Metry D. et al., 2009). Ці гемангіоми обличчя з дифузним інфільтративним ростом деякі автори описують як «сегментарні», однак їх розповсюдження відповідає дерматомам, а не ділянкам іннервації черепно-мозкових нервів (рис. 2.33).



А



В

Рис. 2.33. Дівчинка 3., PHACES-синдром: А – фото у 2 місяці. Сітчасті сегментарні геманіоми обличчя, ускладнені виразкою в ділянці верхньої губи, розщеплення груднини, через шкіру просвічується перикард (вказано стрілкою); В – фото у 12 місяців, після 7 місяців консервативного лікування та хірургічної корекції розщеплення груднини. Розширені капіляри в ділянці сітчастої гемангіоми.

Для встановлення діагнозу PHACES-синдрому достатньо наявності характерних гемангіом голови і однієї «великої» ознаки або двох «малих» (табл. 2.3).

Пухлини в крижово-куприковій ділянці можуть супроводжувати вади розвитку спинного мозку і хребта. Аноректальні вади та вади розвитку сечостатевої системи можуть поєднуватися з гемангіомами промежини, зокрема при PELVIS синдромі (Pelvic hemangioma – гемангіома таза, External genital malformations – вади розвитку зовнішніх статевих органів, Lipomeningocele – ліпоменінгоцеле, Vesicorenal – вади розвитку сечового міхура і нирок, Imperforate anus – аноректальна атрезія, Skin tags – шкірні ознаки) (Girard C., 2006).

Таблиця 2.3. Діагностичні критерії PHACE-синдрому

PHACE синдром: Гемангіома обличчя 5 см в діаметрі ПЛЮС 1 «великий» критерій або 2 «малих» критерії		
Органи і системи	«Великі» критерії	«Малі» критерії
Церебро-васкулярні	Аномалії великих мозкових артерій (аневризми, гіпоплазія, аберантні судини, персистуюча тригімінальна артерія)	Персистуючі ембріональні судини (крім тригімінальної) Примітивні гіпоглотальні, вушні артерії
Структурні вади головного мозку	Аномалії задньої черепної ямки Синдром Денді–Уокера або одно/двобічна мозкова гіпоплазія/ дисплазія	Інтракраніальна гемангіома Порушення неврональної міграції
Серцево-судинна система	Аномалії дуги аорти Коарктація аорти Аневризма Аберантна підключична артерія з або без судинного кільця	Дефект міжшлуночкової перегородки Правобічна (подвійна) дуга аорти
Орган зору	Задні сегментарні аномалії Гіпоплазія зорового нерва Мікрофтальмія Катаракта Колобома	Передні сегментарні аномалії
Серединні або вентральні дефекти	Розщеплення груднини	Гіпопітуїтаризм

Сітчаста (ретиккулярна) гемангіома

Інфантильна гемангіома може проростати дерму, утворюючи рельєфні рисунки різних відтінків червоного кольору, що нагадує капілярні мальформації або телеангіектазії (Martinez-Perez D. et al., 1995). Вона може бути представлена окремою добре локалізованою плямою, зазвичай на кінцівках, яка не утворює папульозних утворень і зупиняється в рості. В іншому випадку ретиккулярна гемангіома інтенсивно росте після народження, на її поверхні з'являються папульозні елементи, колір стає темнішим. Уражені ділянки на підшві або на долоні мають вигляд однорідно забарвленої плями, у проксимальному напрямку гемангіома набуває сітчастої структури (рис. 2.34).

Сітчаста гемангіома є варіантом інфантильної гемангіоми, вона є GLUT1 позитивною пухлиною (Mulliken J. B. et al., 2013). Гістологічними відмінностями сітчастої гемангіоми є інфіль-

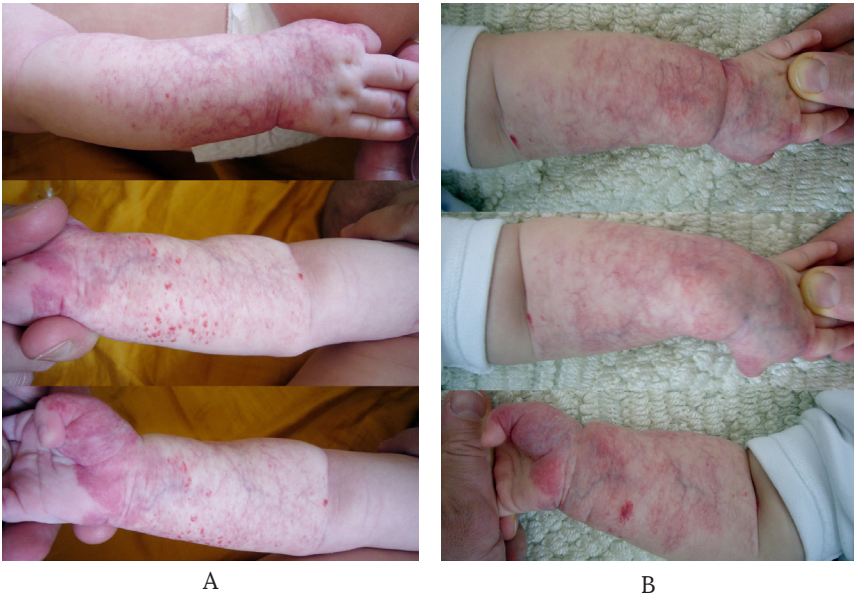


Рис. 2.34. Хлопчик К., сітчаста гемангіома правого передпліччя і кисті, природний перебіг: А – фото у 5 місяців; В – фото у 10 місяців.

тративний ріст, втягнення в процес фасції, м'язів і кісток (Mulliken J. B. et al., 2007).

Диференційний діагноз слід проводити з капілярними мальформаціями, вродженою мармуровою телеангіектазією, синдромом Паркса–Вебера.

Характерним ускладненням у період активного росту сітчастої гемангіоми є утворення виразок (рис. 2.35), а також деяке прискорення аксіального росту кінцівки.

З часом для ретикулярної гемангіоми характерна повільна інволюція. Вона може поєднуватися з гемангіомами печінки, іншими дрібними ураженнями шкіри, входить до складу РНАСЕ-синдрому, також описано поєднання сітчастої гемангіоми нижніх кінцівок з аномаліями передньої черевної стінки (омфалоцеле) та сечостатевої системи (ректо-вагінальна норія, аноректальна атрезія, подвоєння нирки) (Mulliken J. B. et al., 2007).

Лікування ІГ

Більшість ІГ не потребують специфічного лікування, лише спостереження, оскільки ІГ властива спонтанна інволюція (рис. 2.36).



Рис. 2.35. Хлопчик Б., 4,5 місяця. Сітчаста гемангіома промежини, ускладнена виразкою.



А



В



С

Рис. 2.36. ІГ плеча, природний перебіг: А – фото у 5 місяців; В – фото у 8 місяців; С – фото у 15 місяців.

У випадку ІГ може бути використано принцип «wait-and-see» – очікування та спостереження (Enjolras O. et al., 2007). Проте якщо навіть було прийнято рішення не втручатися, спостереження не означає повної бездіяльності. Необхідно проводити регулярний огляд з відповідним документуванням. Серія фотографій об’єктивно відображає швидкість росту, відповідь на лікування та наступний регрес пухлини (рис. 2.37).

Необхідно також проводити повторне ультразвукове дослідження з визначенням розмірів та активності гемангіоми. Слід враховувати, що більшість гемангіом локалізуються в ділянці



Рис. 2.37. Дівчинка М., ІГ кисті, терапія пропранололом розпочата у віці 2 місяці. Фото в динаміці: А, В – у віці 2 місяці; С – у віці 4 місяці; D, E – у віці 8 місяців.

голови і шиї та супроводжуються косметичним дефектом, особливо гемангіоми обличчя, що є причиною емоційних страждань батьків (Tanner J. L. et al., 1998). Тому гемангіома діаметром 1 см в ділянці носа та такого ж розміру в ділянці тулуба вимагають істотно відмінної лікувальної тактики. Крім того, плануючи лікувальну тактику слід пам'ятати, що косметичні деформації і тяжкі ускладнення супроводжують до 10 % випадків ІГ.

Використання фармакологічних засобів

До недавнього часу основними препаратами для лікування інфантильних гемангіом були глюкокортикоїди (преднізолон або метилпреднізолон), які особливо ефективні у фазі ранньої проліферації. Ефективність кортикостероїдів при лікуванні гемангіом була відмічена випадково, при лікуванні дитини з приводу тромбоцитопенії преднізолоном було задокументовано істотне зменшення у розмірах гемангіоми шкіри (Zarem H. A., Edgerton M. T., 1967). В основі механізму дії стероїдів лежать пригнічення потенціалу поділу ендотеліальних клітин-попередників гемангіоми та експресія ендотеліального фактора росту (Greenberger S. et al., 2010).

Преднізолон per os призначали в дозі 2–3 мг/кг/добу на тривалий період, перші ознаки регресу спостерігали через 2–3 тижні застосування, ефективність лікування досягала 84 %. Збільшення дози преднізолону понад 3 мг/кг/добу дозволяла домогтися кращого результату, проте істотно зростала частота побічних ефектів – катаракти, затримки росту, синдрому Кушинга, діабету, стеатозу печінки, шлунково-стравохідного рефлюксу (Bennett M. et al., 2001; George M. E. et al., 2004; Boon L. M. et al., 1999).

З метою контролю побічної дії системного використання кортикостероїдів у 1982 році було запропоновано їх локальне введення (Kushner B. J.). Ін'єкції в ділянку ураження застосовували при гемангіомах носа, щік, губ, повік для запобігання деформації обличчя. Для місцевого введення зазвичай застосовували колоїдні розчини пролонгованої дії. Повторні маніпуляції проводили через 6–8 тижнів, як правило необхідно

від трьох до п'яти процедур (Marler J. J., Mulliken J. B., 2006). Проте місцеве використання кортикостероїдів не нівелює в повній мірі їх системний побічний вплив, що було помічено через декілька років після початку застосування, у 1989 році (Weiss A. H.). Місцеве використання кортикостероїдів при лікуванні гемангіоми повік може спричинити глаукому і катаракту (Haik B. G. et al., 1994), місцевими ускладненнями також є атрофія та гіперпігментація шкіри (Ho N. T. C. et al., 2007). Є також повідомлення про тромбоз артерії сітківки та некроз повіки, імовірно, внаслідок емболізації судин при використанні колоїдних розчинів (Ruttum M. S. et al., 1993; Sutula F. C. et al., 1987).

Інші публікації вказують, що місцеве використання стероїдів є безпечним і не супроводжується жодними побічними ефектами (Janmohamed S. R. et al., 2012).

При неефективності преднізолону застосовували препарати другого ряду – інтерферон та вінкристин.

Інтерферон альфа-2 є противірусним препаратом, проте його антиангіопроліферативні властивості використовували при лікуванні резистентних до кортикостероїдів гемангіом (Ezekowitz R. A. B. et al., 1992). При лікуванні інтерфероном можуть виникнути тяжкі ускладнення – це спастична диплегія, форма церебрального паралічу нижніх кінцівок, ризик якої коливається від 5 до 20 % (Barlow C. F. et al., 1998; Dubois J. et al., 1999).

В основі механізму дії вінкристину лежить пригнічення мітозу у клітинах ендотелію судин (Fay A. et al. 2010). Крім того, відмічена ефективність вінкристину у лікуванні гемангіоендотеліом, асоційованих з феноменом Касабаха–Меріт (Payarols J. P. et al., 1995, Moore J. et al., 2001). Не зважаючи на побічні дії інтерферону альфа-2 та вінкристину (периферійна невропатія, мієлотоксичність), вони залишаються препаратами другого ряду для лікування гемангіом з потенційно небезпечними ускладненнями.

Бета-блокатор пропранолол

Враховуючи відсутність єдиного ефективного методу лікування гемангіом, значний інтерес викликають нові, відносно

безпечні у застосуванні препарати. У 2008 році кардіологи клініки міста Бордо (Франція) у ході лікування серцевої патології виявили істотне зменшення гемангіом обличчя у двох дітей на фоні застосування пропранололу – неселективного бета-блокатора (Léauté-Labrèze C. et al., 2008). Пропранолол вперше синтезував у 1950 році James Black, який у 1988 році став Нобелівським лауреатом в галузі медицини (Zimmermann A. P. et al., 2010). Після першого повідомлення у 2008 році пропранолол стали використовувати як препарат першого ряду для лікування проблемних гемангіом у багатьох країнах (Frieden I. J., Drolet B. A., 2009). Проблемними визначено гемангіоми, які супроводжуються значними косметичними дефектами або функціональними розладами. Автори відзначають клінічно значимий ефект лікування, який полягає не лише у зміні кольору пухлини, а й у зменшенні її розмірів уже в перший тиждень лікування (Holmes J. M. et al., 2010). Через добу після призначення терапевтичної дози пропранололу стає помітною зміна кольору та консистенції ІГ (Sans V. et al., 2009).

Лікувальна доза пропранололу складає в середньому 2 мг/кг/добу, тривалість лікування від 6 до 12 місяців, інколи більше 1 року (Schiestl C. et al., 2011). Недостатня тривалість лікування (менше 6 місяців) може бути причиною часткового рецидиву пухлини (Q. Xiao et al., 2013). Побічними транзиторними явищами при застосуванні пропранололу є артеріальна гіпотензія, синусова брадикардія, гіпоглікемія (Lawley L. P. et al., 2009; Holland K. E. et al., 2010), описані також порушення сну, гіперкаліємія, блювання, діарея (Abbott J. et al., 2010).

Роль пропранололу у порушенні сну може бути пов'язана з тим, що бета-1-адренорецептори у шишкоподібній залозі відіграють важливу роль у стимуляції мелатоніну. Блокування цих рецепторів може бути пов'язане зі зниженням рівня мелатоніну і порушенням серцевого ритму (Stoschitzky K. et al., 1999).

Проте за умови поступового збільшення дози, індивідуального підходу, дотримання режиму застосування, моніторингу рівня глюкози в крові і ЕКГ діти переносили препарат добре (Zvulunov A. et al., 2011), клінічно значимих побічних ефектів

не виникало. Найчастіше серед побічних ефектів пропранололу у дітей в літературі вказують на гіпоглікемію. Проте цьому ускладненню можна запобігти, дотримуючись суворого режиму. Зокрема, в описаних клінічних випадках гіпоглікемія зустрічалась при тривалій голодній паузі після дачі препарату або на фоні респіраторного захворювання, коли при гарячці апетит у дитини був знижений, а також при використанні високих доз препарату – добова доза складала від 2 мг/кг до 14 мг/кг (Holland K. E. et al., 2010; Schiestl C. et al., 2004).

З 2011 року Європейським медичним товариством, а також Американським FDA пропранолол внесено до протоколу лікування гемангіом (Starkey E., Shahidullah H., 2011). В Україні зазначену методику використовують з 2009 року. Жоден з методів лікування не має такого короткого терміну від першої спроби до протокольного застосування в країнах Європи і Північної Америки (Azizkhan R. G., 2013).

Після успішного використання бета-блокаторів для лікування поверхневих гемангіом пропранолол запропоновано як препарат першого ряду для лікування симптомних гемангіом печінки (Mhanna A. et al., 2011; Kulungowska A. M. et al., 2012), дихальних шляхів (De Moreno A. et al., 2013; Elluru R. G. et al., 2015).

В основі механізму дії пропранололу лежать наступні процеси: вазоконстрикція (β -адренергічні антагоністи викликають звуження судин шляхом інгібування синтезу і звільнення NO), пригнічення ангиогенезу (пропранолол знижує рівень проангіогенних білків), індукція апоптозу (Поляев Ю. А. и соавт., 2012).

У терапевтичному впливі пропранололу на ІГ виділяють ранній, середній і довготривалий ефект, який пояснюють його впливом на три фармакологічні мішені (Storch C. H., Hoeser P. H., 2010). Ранній ефект (посвітління поверхні гемангіоми через 1–3 дні після початку лікування) є наслідком вазоконстрикції на фоні зниження вивільнення оксиду азоту. Пропранолол спричиняє сповільнення притоку крові до багатьох тканин, особливо виражена адреналін-індукована вазоконстрикція в шкірі (Greenberger S. et al., 2012). Однак тривале лікування не впливає на резистентність судин у підшкірній

клітковині, тому слід припустити існування інших пролонгованих механізмів дії препарату. Ефект середньої тривалості спричиняє блокування проангіогенних чинників судинного ендотеліального фактора росту, фактора росту фібробластів, металопротеїнази, і як наслідок, припинення росту пухлини. Довготривалий ефект пропранололу характеризується індукцією апоптозу в проліферуючих ендотеліальних клітинах, результатом якого є регрес пухлини. Під час ангіогенезу координований перебіг багатьох процесів призводить до формування нових судин. Відбувається протеолізис компонентів позаклітинного матриксу, що дозволяє ендотеліальним клітинам мігрувати і проростати. Відповідно, збільшується утворення матриксних металопротеїназ, які секретуються як пухлинними клітинами, так і тумор-асоційованими макрофагами. Норадреналін підвищує експресію матриксної металопротеїнази-2 і матриксної металопротеїнази-9 через пухлинні клітини і через макрофаги. Цей процес може бути пригнічений бета-блокатором, пропранололом (Guo et al., 2009). Таким чином, ефект пропранололу може бути опосередкований, принаймні частково, регуляцією матриксних металопротеїназ.

Крім того, пропранолол може пригнічувати гемангіогенез через контроль іншого проангіогенного медіатора, інтерлейкіну-6. Останні публікації показують, що інтерлейкін-6 знаходиться під впливом катехоламінів, як на рівні транскрипції, так і на рівні трансляції, і цей вплив може бути блокований пропранололом (Kuma J. Y. and Khanab Z. A., 2014). Цікавим є факт, що як кортикостероїди, так і пропранолол викликають супресію матриксних металопротеїназ і інтерлейкіну-6. Цей перехрест у механізмі дії може стати ключем до розуміння ролі зазначених протеїнів у патогенезі ПГ.

ПГ є пухлиною, для якої характерне утворення нових кровоносних судин, переважно *de novo*, з незрілих клітин-попередників (стовбурових клітин). Можливо, пропранолол перешкоджає дозріванню стовбурових клітин гемангіоми до ендотеліальних клітин або перицитів (Frieden and Drolet, 2009). Іншим механізмом дії пропранололу може бути приско-

рення диференціювання клітин-попередників до адипоцитів, що відображає перехід стадії проліферації до стадії інволюції. Проте цей механізм дії пропранололу для ІГ не було підтверджено ні *in vitro*, ні *in vivo*, він описаний для мезенхімальних стовбурових клітин. Наприклад, норадреналін стимулює мезенхімальні клітини-попередники в білій жировій тканині до набуття фенотипу бурих адипоцитів (Vegioroulos et al., 2010).

За умови неефективності використання пропранололу показано операційне лікування. Показаннями до хірургічного видалення вважають також виразкування гемангіоми та її локалізацію в ділянці повіки (Waner M., Min-Jung T., 2013), проте це твердження є неоднозначним. Зокрема, досягнуто значного клінічного ефекту при лікуванні пропранололом гемангіом поверхневих тканин, ускладнених виразкуванням, кровотечею та інфікуванням (рис. 2.38).



А



В



С

Рис. 2.38. Дівчинка З., ІГ в ділянці шиї, ускладнена виразками, інфікуванням, вираженим больовим синдромом. Терапія пропранололом розпочата у віці 4 місяці: А – фото у 4 місці; В – фото у 9 місяців; С – фото у 13 місяців.

У більшості пацієнтів терапія пропранололом розпочинається у 4,5–5,5 місяців – у фазу активної проліферації, коли розміри гемангіоми збільшуються у десятки разів, що спричиняє різноманітні ускладнення. Більш пізній початок лікування пов'язаний в основному з пізнім звертанням пацієнтів, а раннє лікування – з виникненням ускладнень. Лікування розпочато у віці 2 місяців у дівчинки з гемангіомою промежини, у якої лазерна коагуляція ускладнилася поверхневим некрозом тканин і вираженим больовим синдромом (рис. 2.39).

У випадку локальних поверхневих ІГ ефективним є місцеве використання пропранололу у вигляді 1–2 % крему на гідрофільній основі (Kunzi-Rapp K., 2012), який застосовували при локалізації ураження в ділянці обличчя, шиї, повік, зовнішніх статевих органів (Guo S., Ni N., 2010; Pore E.,

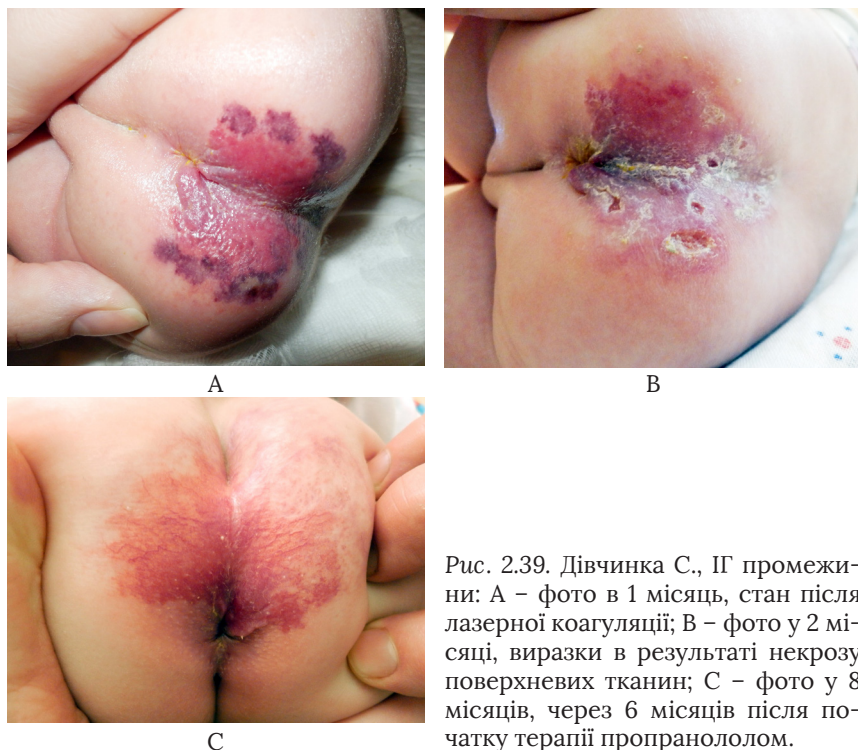


Рис. 2.39. Дівчинка С., ІГ промежини: А – фото в 1 місяць, стан після лазерної коагуляції; В – фото у 2 місяці, виразки в результаті некрозу поверхневих тканин; С – фото у 8 місяців, через 6 місяців після початку терапії пропранололом.

Chakkittakandiyil A., 2010). Локальне застосування пропранололу потрібно розпочинати якомога раніше, в ідеалі до 3-місячного віку (рис. 2.40).

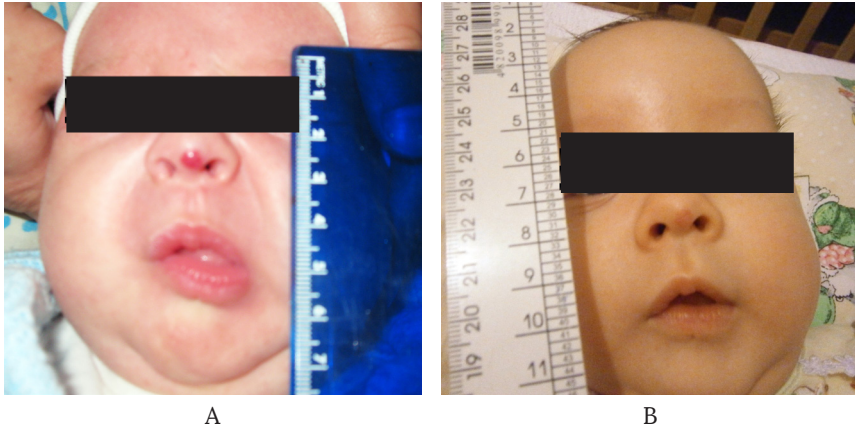


Рис. 2.40. Дівчинка М., ІГ кінчика носа: А – фото в 1 місяць; В – фото у 3 місяці, після місцевого лікування маззю пропранололу.

Якщо місцеве лікування не дає клінічного ефекту, доцільно перейти на системну терапію, оскільки ІГ, імовірно, розташована у більш глибоких шарах шкіри (McMahon P. et al., 2012). Проте у літературі відсутні дані про черезшкірне проникнення пропранололу (Moehrle M. et al., 2013).

З моменту першого повідомлення про використання пропранололу для лікування ІГ (Léauté-Labrèze C. et al., 2008) з'явилися численні публікації, перші повідомлення були присвячені окремим клінічним випадкам, а в подальшому – групам пацієнтів. ІГ у дослідженнях об'єднували за локалізацією (обличчя, орбіта, дихальні шляхи), зустрічаються публікації різних спеціалістів (дерматологів, педіатрів, офтальмологів, отоларингологів, хірургів) (Marqueling A. L. et al., 2013; Hogeling M. et al., 2011). У різних публікаціях різняться дані про дози препарату, початок лікування та його тривалість.

Для глибоких ІГ, що охоплюють велику площу, характерна більш тривала фаза проліферації, до одного року, тому у цих

випадках необхідне пролонговане лікування (Marqueling A. L. et al., 2013).

Діагноз «інфантильна гемангіома» не є показанням до початку терапії бета-блокаторами. Не зважаючи на високу ефективність пропранололу, слід враховувати наступні чинники:

- ІГ властивий спонтанний регрес у віці 3–7 років;
- призначення пропранололу вимагає дотримання певного режиму, контролю показників, також можливі ускладнення терапії;
- лікування є тривалим (не менше 4 місяців), передчасне припинення лікування призводить до рецидиву пухлини.

Нами проведена системна терапія пропранололом за наступними показаннями:

1. ІГ в ділянці повік, періорбітальної ділянки з метою запобігання порушенню зору ($n=5$);

2. ІГ інших відкритих частин обличчя з метою запобігання косметичним дефектам ($n=15$), особливо небезпечні у цьому плані червона облямівка губ, кінчик носа, коли косметичні дефекти складно піддаються хірургічній корекції;

3. ІГ природних складок шкіри (шия, аксиллярна ділянка, кисть, стопа), для яких характерне утворення виразок з подальшим рубцюванням і обмеженням рухів ($n=12$);

4. ІГ промежини, ускладнені виразками, інфікуванням та вираженим больовим синдромом ($n=11$). ІГ цієї локалізації нерідко потребують раннього початку терапії (у віці 1,5–2 місяці);

5. ІГ печінки, які клінічно проявляються печінковою, серцевою, дихальною недостатністю ($n=5$);

6. ІГ гортані, трахеї з ознаками дихальної недостатності ($n=5$);

7. ІГ великих розмірів будь-якої локалізації, ускладнені зниженням рівня гормонів щитоподібної залози ($n=3$);

8. ІГ вушної раковини і зовнішнього слухового проходу з метою запобігання порушенню слуху і деформації хряща вушної раковини ($n=1$).

Більшість ІГ досягають 80 % свого максимального росту до віку 3,2 місяця, ріст триває до 5 місяців, а у другому півріччі життя зазвичай розміри змінюються повільно, і лише 3 % ІГ продовжують свій ріст після 9 місяців (Chang L. C. et al., 2008). Отже, лікування доцільно розпочинати у фазі активної проліферації, а не після того, як пухлина закінчила свій ріст, оскільки фармакологічні засоби є ефективнішими для зупинки росту, а не стимулювання регресу.

Клінічний приклад

Дівчинка Б., звернулася в клініку з явищами шумного «стридорозного» дихання та періодичного бронхообструктивного синдрому. Хворіє з 3-місячного віку. Проводилось періодичне стаціонарне лікування з приводу обструктивного синдрому, який купірували введенням кортикостероїдів. Ефект від лікування тимчасовий. На фоні тривалого прийому гормональних препаратів у дитини відмічається кушингоїдний синдром – надмірна маса тіла (13,5 кг), місяцеподібне обличчя, стрії на стегнах. Враховуючи клінічні прояви компресії верхніх дихальних шляхів дитині була виконана КТ з внутрішньовенним контрастуванням та трахеобронхоскопія. Діагностована гемангіома трахеї та верхнього середостіння з компресією на 2/3 просвіту у середній і нижній третинах трахеї та лівого головного бронха. Розпочата терапія пропранололом з поступовим підвищенням дози від 1 мг/кг маси до 2 мг/кг маси дитини на добу. Лікування тривало протягом 12 місяців, на фоні терапії клінічних ознак порушення дихання не було. У віці 2 років виконано контрольне обстеження: КТ з контрастуванням та трахеобронхоскопію, виявлено залишкові вогнища ІГ без ознак компресії дихальних шляхів. Пропранолол відмінено з поступовим зниженням дози. У віці 2 роки 3 місяці (через 2 місяці після припинення системної терапії бета-блокаторами) у дитини відмічено рецидив стридорозного дихання та явища бронхообструкції, які купірувалися кортикостероїдами. Контрольна трахеобронхоскопія виявляє збільшення в об'ємі ІГ та компресію трахеї. Лікування пропранололом відновлено та продовжено до віку трьох років.

У даному клінічному випадку причиною рецидиву клінічних проявів компресії дихальних шляхів є пізнє звертання у спеціалізовану клініку та, відповідно, пізній початок лікування, коли гемангіома досягла свого максимального розміру, а період інволюції не завершився.

Емболізуюча терапія

Зрідка емболізуюча терапія показана дітям з ІГ, у яких виникає застійна серцева недостатність, та дітям з ІГ, стійкими до медикаментозного лікування (Kulungowski A. M., Fishman S. J., 2012). Найчастіше потреба в емболізації виникає при ІГ печінки. Ефективність емболізації визначається можливістю провести оклюзію більшості шунтів. Навіть після успішно проведеної емболізації дітям необхідно продовжувати фармакотерапію (Mulliken J. B. et al., 2000).

Лазерна терапія

Лазерну терапію у фазу активної проліферації слід застосовувати обережно, оскільки вона може супроводжуватися такими ускладненнями як виразки (рис. 2.39), кровотеча, а також утворення ділянок гіпопігментації (Kulungowski A. M., Fishman S. J., 2012). Враховуючи глибину дії фотодинамічного лазера, яка складає 0,75–1,2 мм, він може бути ефективним лише у випадку поверхневих гемангіом, які зазвичай не створюють проблем і не мають залишкових проявів після спонтанного регресу. Великі ІГ починають свій ріст у середніх шарах дерми або навіть глибше, тому спалахи лазера будуть впливати лише на їх поверхневу частину, спричинюючи утворення рубців і світліше забарвлення (Mulliken J. B., 2013). Для лікування глибоких гемангіом професор P. Berlien пропонує використання довгих хвиль Nd:YAG лазера безпосередньо через товстий кубик льоду для запобігання термальному пошкодженню шкіри (Berlien P. H., 2009). У фазі інволюції залишкові телеангієктазії можуть бути успішно проліковані за допомогою різних типів лазера.

Криодеструкція

Деструкція поверхневих гемангіом рідким азотом та «снігом» CO₂ набула великої популярності у 1960-ті роки

(Zheng J. W. et al., 2013). У результаті впливу низької температури відбувається пошкодження клітин гемангіоми та навколишніх тканин. Під час заморожування і в короткий час після виконання маніпуляції утворюються внутрішньо- та позаклітинні кристали льоду, які спричиняють механічне руйнування клітинних мембран. Після танення кристалів льоду позаклітинна рідина повертається всередину клітини, викликаючи її розрив. Гемангіома зникає після репаративних процесів у місці впливу наднизької температури. Згодом кріодеструкцію використовували все рідше, оскільки виявлено чимало небажаних побічних впливів, таких як холодова кропивниця, кріоглобулінемія, утворення гіпертрофічних або атрофічних рубців, гіпер- або гіпопигментації.

Для лікування гемангіом використовували також іонізуюче опромінення та радіоізотопну терапію, проте від їх застосування відмовилися через потенційну небезпеку для дитини і кореляцію з пухлинами у віддаленому періоді (Zheng J. W. et al., 2013).

Хірургічне лікування ІГ

З часу впровадження в практику біологічної класифікації судинних пухлин, використання антиангіопроліферативних засобів з високою ефективністю і мінімальними побічними ефектами та визначення прогнозованого життєвого циклу ІГ, роль хірургічного методу у лікуванні ІГ істотно змінилася. Більшість ІГ не потребують жодного втручання, лише динамічного спостереження. Проте в окремих випадках хірургічне втручання можна використати і у фазі проліферації. Наприклад, добре відмежовані гемангіоми або гемангіоми на ніжці, які ускладнилися виразкуванням чи рецидивними кровотечами, можуть бути хірургічно видалені протягом першого року життя дитини. ІГ, найпридатніша для хірургічного видалення у цій фазі, локалізується на волосистій частині голови, тулубі, кінцівках. Слід уникати раннього втручання при локалізації ІГ в ділянці обличчя, шиї. У публікаціях 1990-х років та більш ранніх пропагується раннє видалення гемангіом з огляду на психологічні труднощі батьків і дітей (Tanner J. L. et al., 1998). Проте у цьому випадку істотне значення має освітня робота,

оскільки активна проліферація закінчується уже на другому році життя, коли дитина ще не відчуває психологічного дискомфорту внаслідок косметичних вад.

ІГ шкіри, які швидко ростуть, діють як експандер для тканин (Mulliken J. B. et al., 2002). Пухлина, яка прогресивно збільшується, може руйнувати еластичні волокна внаслідок перерозтягнення шкіри, спричиняючи в подальшому утворення телеангієктазій, рубців, фіброзно-жирового переродження. Для хірурга є важливим вибір терміну і методики видалення ІГ та її залишкових змін з метою мінімізації рубцевих деформацій. Тому у фазі активного росту слід надати перевагу антиангіопрولیферативним засобам, а хірургічне лікування застосовувати вже у фазі інволюції.

Вроджені гемангіоми

Вродженим гемангіомам властиві максимальний внутрішньоутробний ріст пухлини та відсутність постнатальної проліферації (Mulliken J. B., Enjolras O., 2004). Вроджені гемангіоми є GLUT 1-негативними судинними пухлинами, а не різновидом інфантильних гемангіом. На відміну від ІГ, вроджені гемангіоми є рідкісними пухлинами, їх розповсюдженість невідома, оскільки в літературі зустрічаються описи лише поодиноких випадків, крім того, не всі автори виділяють цю нозологічну одиницю.

Серед вроджених гемангіом виділяють гемангіому із швидкою інволюцією (Rapid involuting hemangioma – RICH), гемангіому без інволюції (non involuting hemangioma – NICH) та гемангіому з частковою інволюцією.

Імовірно, перший опис RICH подано у 1960 році Bowers R. E. та співавторами як швидкий регрес великого «полуничного невуса». Термін «полуничний невус» автори використовують для опису поверхневих гемангіом у дітей.

RICH з'являється уже на 12 тижні внутрішньоутробного розвитку, при ультразвуковому скринінговому дослідженні частіше діагностується на початку третього триместру (Boon

et al., 1996; Elia D. et al., 2008). Свого максимального розміру вона досягає впродовж останніх тижнів вагітності. При народженні RICH являє собою солітарну пухлину округлої або овальної форми, припідняту над поверхнею шкіри, сірого або фіолетового забарвлення з радіальними венами, телеангіектазіями в центрі, оточену світлим обідком (Gorincour G. et al., 2005). Пухлина може досягати великих розмірів при народженні та включати вогнища некрозу як ознаки вже розпочатого регресу (рис. 2.41). Локалізується RICH переваж-



Рис. 2.41. Дівчинка М., вроджена гемангіома передньої поверхні гомілки зі швидкою інволюцією (RICH): А – фото у 2 тижні; В – фото у 1,5 місяця; С – фото у 4 місяці; D – МРТ, виконане у віці 2 тижні, сагітальна проекція, режим T2. Судинне утворення в межах м'яких тканин передньої поверхні гомілки.

но в ділянці волосистої частини голови (рис. 2.42), обличчя, на кінцівках. Описані рідкісні випадки множинних пухлин (Mulliken J. B. et al., 2007).



Рис. 2.42. Дівчинка Л., вроджена гемангіома RICH волосистої частини голови, природна інволюція пухлини: А – фото у 2 місяці; В – фото у 5 місяців.

Описано два ускладнення RICH – серцева недостатність внаслідок артеріовенозних шунтів у пухлині (Boon L. M. et al., 1996) та транзиторна тромбоцитопенія і коагулопатія споживання, яка проявляється зниженням рівня фібриногену і підвищенням рівня продуктів деградації фібрину, таких як D-димери, в крові (Baselga E. et al., 2008).

Солітарна гемангіома печінки також являє собою RICH. УЗД з кольоровим доплерівським скануванням виявляє швидкий кровотік у паренхімі пухлини, що нагадує ІГ (Konez O. et al., 2003). Відмінністю є менш гомогенна структура вродженої гемангіоми. При МРТ та ангіографії можна виявити кальцинати, локальні аневризми, прямі артеріовенозні шунти, що можуть спричинити серцеву недостатність.

Особливістю клінічного перебігу RICH є швидка інволюція, яка починається протягом перших тижнів після народження.

Зазвичай вона триває 6–14 місяців, після чого залишаються ділянки блідої стоншеної шкіри, атрофія підшкірної клітковини, розширені вени, телеангіектазії.

Іншим видом вроджених гемангіом є NICH – гемангіома без інволюції. Як і RICH, вона є солітарною пухлиною, частіше локалізується в ділянці потилиці, нижньої щелепи, біля колінного або ліктьового суглоба (Enjolras O. et al., 2001). NICH рідко діагностують у ранньому віці, оскільки її зазвичай приймають за ІГ або невелику артеріовенозну мальформацію. NICH є добре відмежованим ураженням діаметром в середньому 5–6 см, злегка підвищеним або плоским, рожевого, червоно-синюшного або фіолетового забарвлення. Іншими ознаками є телеангіектазії на поверхні, світлий обідок по периферії.

Вроджені гемангіоми завершують дозрівання пренатально і повинні чітко диференціюватися від ІГ. Вроджені гемангіоми, як зі швидкою інволюцією, так і без інволюції, зустрічаються з однаковою частотою у хлопчиків і у дівчаток, є солітарними пухлинами, розташовані частіше на кінцівках поблизу великих суглобів або на волосистій частині голови (Liang M. G., Frieden I. J., 2014), тоді як ІГ властиві більша частота у дівчаток, різноманітна морфологія, нерідко множинні ураження і локалізація у будь-якій ділянці тіла. Гемангіома без інволюції має круглу або овальну форму, забарвлення від рожевого до фіолетового, часто у центрі або по периферії має світлий обідок, на якому видно телеангіектазії. При ультразвуковому обстеженні окрім часточкової структури виявляють артерії і вени, які прямують вертикально у напрямку до поверхні (Donaldson J. S., 2008). При термографії виявляють стійку, проте незначну гіпертермію. Вроджені гемангіоми – рідкісні пухлини, з різноманітними, інколи не класичними проявами (рис. 2.43), які можуть маскувати інші захворювання, тому вимагають спостереження у спеціалізованих центрах.



А



С



В

Рис. 2.43. Вроджена гемангіома спини зі швидкою інволюцією і пігментний невус, фото в динаміці: А – 10 днів; В – 2 місяці; С – 1 рік.

Локально агресивні або пограничні пухлини: капошиформна гемангіоендотеліома та китицева ангіома

Капошиформна гемангіоендотеліома та китицева (tufted) ангіома є рідкісними судинними пухлинами, які зустрічаються у ранньому дитячому віці та зрідка можуть виникати у дорослих. Обидві пухлини характеризуються локально агре-

сивним ростом та можуть супроводжуватися феноменом Казабаха–Меріт, що являє собою тяжку коагулопатію, пов'язану з вираженою тромбоцитопенією та гіпофібриногенемією.

Поширеність капошиформної гемангіоендотеліоми точно невідома, згідно з останніми публікаціями – вона може зустрічатися з частотою до 0,7 на 100 000 дітей щорічно (Ryan C. et al., 2010; Croteau S. E. et al., 2013). Захворювання уражає представників обох статей з однаковою частотою, найхарактерніший початок у ранній неонатальний період, близько половини симптомів наявні уже при народженні.

При народженні капошиформна гемангіоендотеліома подібна до гемангіоми NICN, проте їй властива щільна інфільтрація шкіри, подібно до рожистого запалення («симптом осиноного укусу»). Характерною локалізацією пухлини є кінцівки, тулуб, шия, ретроперитонеальний простір, таз. Ураження зазвичай захоплює глибокі тканини і супроводжується больовим синдромом.

При гістологічному дослідженні капошиформна гемангіоендотеліома представлена шарами веретеноподібних клітин, яким властивий інфільтративний ріст у дермі, підшкірній клітковині, м'язах.

УЗД в режимі КДС виявляє підвищену мікроциркуляцію, яка визначається в окремих інтерстиціальних гіперехогенних часточках, розділених перетинками, на відміну від активної П, для якої характерне максимальне вираження мікроциркуляції в центральній частині.

Консенсусний підхід до діагностики і лікування, опублікований у 2013 році, повідомляє, що 64 % експертних центрів не вважають необхідним виконання біопсії для підтвердження діагнозу капошиформної гемангіоендотеліоми (Drolet B. A. et al., 2013).

Для капошиформної гемангіоендотеліоми не характерний повний регрес, після її інволюції описано 3 типи залишкових явищ (Enjolras O. et al., 2000) Тип I: «псевдо-винні плями», шкірні плями червоного, оранжевого або сірого кольору, які часто поєднуються з папулами червоного кольору. Тип II: телеангіектазії і набряк тканин. Тип III: невеликі м'які підшкірні ущільнення, які можна визначити пальпаторно, або глибока

інфільтрація тканин, яка виявляється лише під час КТ або МРТ обстеження. Ці зміни можуть бути розцінені як рубцеві, проте при гістологічному дослідженні доведено, що це резидуальна пухлина. Четвертим типом залишкових явищ або ускладнень можна виділити зміни в м'язах та/або суглобах. Якщо в пухлинне ураження були втягнені м'язи, фіброзні зміни можуть мати глибокий деструктивний характер, з атрофією м'язів, деформацією скелета та стійким больовим синдромом.

Китицева ангиома зазвичай проявляється еритематозними дещо ущільненими вузликами або плямами на поверхні шкіри у дітей віком до 5 років. Для китицевої ангиоми не характерне метастазування, проте їй властивий локально агресивний ріст (рис. 2.44).



Рис. 2.44. Пацієнт Г., 14 років. Китицева ангиома нижніх кінцівок з локально агресивним ростом, ускладнена циркулярними виразками, лімфостазом. Перші характерні окремі вузлики з'явилися у віці 5 років.

Феномен Казабаха–Меріт

Феномен Казабаха–Меріт (Kasabach–Merritt Phenomenon) було описано у 1940 році як випадок тяжкої тромбоцитопенії, петехій і кровоточивості у поєднанні з «гігантською» гемангіомою (Kasabach & Merritt, 1940). Проте наприкінці минулого століття встановлено, що синдром Казабаха–Меріт не харак-



Рис. 2.45. Рисунок дитини в оригінальній статті Haig H. Kasabach (1898–1943 pp.) та Katharine K. Merritt (1886–1986 pp.), художник Dr. June Thomas (Kasabach and Merritt, 1940).

терний для ІГ, навіть для їх розповсюджених і ускладнених форм, а супроводжує рідкісні, більш агресивні пухлини – капошиформну гемангіоендотеліому і tufted ангиому (Sarkar et al., 1997; Croteau et al., 2013). Оригінальний рисунок зі статті Kasabach & Merritt (рис. 2.45) зображає пухлину нижньої кінцівки, яка візуально мало нагадує інфантильну гемангіому.

Кількість тромбоцитів у пацієнтів з феноменом Казабаха–Меріт зазвичай менша $10 \times 10^9/\text{л}$ та супроводжується зниженням рівня фібриногену, помірним підвищенням протромбінового часу і часткового тромбoplastинового часу. Кровоточивість як наслідок цієї коагулопатії може виникати в будь-якому місці (включаючи внутрішньочерепну, шлунково-кишкову, легеневу). Лікування судинних пухлин з феноменом Казабаха–Меріт в першу чергу медикаментозне, оскільки новоутворення настільки великі, що не можуть бути видалені хірургічно (рис. 2.46).



А



В

Рис. 2.46. Дівчинка Т., 7 днів. Капошиформна гемангіоендотеліома верхньої кінцівки, тяжка тромбоцитопенія (тромбоцити $8\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$): А, В – фото у кувезі.

Лікування феномену Казабаха–Меріт

Хірургічне видалення пухлини, якщо це можливо, нівелює гематологічні розлади у той же день (Drolet B. A. et al., 2001). Проте зазвичай радикальне видалення неможливе. Гепарин протипоказаний, що доведено експериментальними дослідженнями (Enjolras O. et al., 2013). Переливання тромбоцитарної маси у випадку гемангіоендотеліоми не має терапевтичного значення, оскільки може сприяти прискоренню росту пухлини, інтенсивному руйнуванню тромбоцитів, період напіврозпаду яких після трансфузії складає від 1 до 24 годин (Mulliken J. B. et al., 2004).

Медикаментозне лікування слід розпочинати якомога швидше, що дозволить зменшити розміри пухлини і мінімізувати гематологічні ускладнення (Enjolras O. et al., 2007). Для лікування капошиформної гемангіоендотеліоми і tufted ангіоми використовували кортикостероїди у високих дозах, інтерферон альфа 2а або інтерферон альфа 2б (Wananukul S. et al., 2003), вінкрисдин (Haisley-Royster C. et al., 2002, Fahrtash F. et al., 2010). Пропонують використання пропранололу (Hermans D. J. et al., 2011), проте Chiu et al. відмічає відсутність позитивного результату у 7 з 11 пацієнтів (Chiu Y. E. et al., 2012). Перспективним є використання рапаміцину (Azizkhan R., 2013, Kai L. et al., 2014).

Деякі рідкісні судинні пухлини

Піогенна гранульома

Піогенна гранульома має гістологічну назву «лобулярна капілярна гемангіома» у багатьох джерелах, тому для її клінічної характеристики також часто використовується термін «гемангіома», що призводить до плутанини з інфантильною гемангіомою (Mulliken J. B., 2013). Назва «піогена гранульома» також не відображає її патогенез, оскільки ураження не є ні інфекційним, ні гранулематозним. У французькій дерматологічній

літературі це ураження називають «ботриломікомою» (назва походить від описаного у XIX столітті *botryomycose humaine*, дерматиту коней, етіологію якого вважали грибковою).

Дослідження геному мікроорізмів судин, які утворюють піогенну гранульому, проведене спільно бельгійськими та американськими морфологами, доводить, що піогенна гранульома виникає в результаті порушення процесу загоєння рани у поєднанні з проліферацією судин (Godfraind C. et al., 2013). Отже, автори стверджують, що піогенна гранульома є реактивним процесом, а не пухлиною.

Середній вік появи піогенної гранульоми складає 6,7 року; 12 % з'являється у перший рік життя (Patrice S. J. et al., 1991). В анамнезі зазвичай немає травми чи дерматологічних захворювань, можлива попередня капілярна пляма. Описано декілька випадків множинних піогенних гранульом (Browning J. C. et al., 2009), однак зазвичай це поодинокі ураження



Рис. 2.47. Хлопчик Н., 4 роки. Піогенна гранульома в ділянці лівої щоки.

у вигляді червоної папули або вузлика (рис. 2.47). Вона легко пошкоджується з виникненням кровотечі. Інколи батьки вперше звертаються за допомогою з приводу кровотечі, яку важко зупинити. Найчастішою локалізацією піогенної гранульоми є ділянки голови і шиї, а локалізація в порожнині рота та носа може викликати труднощі в діагностиці.

У плані лікування ефективними є хірургічне видалення, електрокоагуляція, лазерна коагуляція. Проте інколи можлива поява сателітів, що може бути також спровоковане видаленням первинного вогнища.

Епітеліоїдна гемангіома

Епітеліоїдна гемангіома є рідкісним доброякісним судинним утворенням з певними клінічними та патоморфо-

логічними характеристиками. Гістологічно вона утворена в основному з добре сформованих, проте незрілих судин, вистелених епітеліоїдними ендотеліальними клітинами з виразним компонентом хронічного запалення. Sun Z. J. та співавтори (Sun Z. J. et al., 2006) стверджують, що у виникненні епітеліоїдної гемангіоми основну роль відіграє локальна гіпоксія, яка призводить до проліферації ендотелію через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Крім того, проліферації ендотелію також сприяють клітини запалення, такі як еозинофіли і макрофаги.

Веретенноклітинна гемангіома

Веретенноклітинна гемангіома, яка раніше мала назву веретенноклітинної гемангіоендотеліоми, є поверхневим (шкірним або підшкірним) болісним новоутворенням, що виникає на дистальних частинах кінцівок як у дітей, так і у дорослих, описана у віці від 8 до 78 років (Perkins P., Weiss S. W., 1996). Зустрічається однаково часто в осіб чоловічої та жіночої статі. Пухлина являє собою червоно-коричнєве або блакитнувате новоутворення, що може існувати у вигляді поодинокого вузлика, з роками можуть з'являтися множинні болісні ураження. Веретенноклітинні гемангіоми характерні для пацієнтів з синдромом Мафучі, Кліппеля–Треноне, з генералізованими лімфатичними мальформаціями, лімфедемою (Adams D. M., Hammill A., 2014). Пухлини є добре відмежованими, зрідка містять флеболіти, утворені кавернозно зміненими судинами, які відмежовані ділянками веретенноклітинних фіброblastів. Більшість пухлин є повністю або частково інтраваскулярними. Вени, які містять пухлини, зазвичай мають нерівномірно стоншені стінки, з дрібними випинаннями інтими. Такі зміни стінки суміжних судин є ознакою множинних внутрішньосудинних уражень. Лікування хірургічне, проводиться висічення окремих уражень. Прогноз сприятливий, проте можливі рецидиви.

Висновки

ІГ є судинними пухлинами дитячого віку з прогнозованим характером росту.

Спеціалізоване обстеження та лікування дітей з ІГ високого ризику доцільно розпочинати у період найбільш інтенсивного росту пухлини, а не після досягнення нею максимальних розмірів.

Оскільки ІГ є судинними пухлинами, першочергове значення у лікуванні мають антиангіопроліферативні препарати.

Інші судинні пухлини в дитячому віці зустрічаються рідко, тому діагностика і лікування повинні проводитися у спеціалізованих центрах.

Основною причиною помилкового діагнозу та хибної лікувальної тактики є неточності у термінології, тому необхідне впровадження єдиної класифікаційної системи.

Перелік літературних джерел

1. Diarrhea associated with propranolol treatment for hemangioma of infancy (HOI) / J. Abbott, M. Parulekar, H. Shahidullah [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2010. – Vol. 27(5) – P. 558.
2. Abernethy L. J. Classification and imaging of vascular malformations in children / L. J. Abernethy // *Eur. Radiol.* – 2003. – Vol. 13(11). – P. 2483–2497.
3. Adams D. M. Other vascular tumors / D. M. Adams, A. Hammill // *Seminars in Ped. Surg.* – 2014. – Vol. 23 – P. 173–177.
4. Strawberry hemangioma in preterm infants / J. Amir, A. Metzker, R. Krikler, S. H. Reisner // *Pediatr. Dermatol.* – 1986. – Vol. 3. – P. 331–332.
5. Azizkhan R. G. Complex vascular anomalies / R. G. Azizkhan // *Pediatr. Surg. Int.* – 2013. – Vol. 29(10) – P. 1023–1038.
6. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy / C. F. Barlow, C. J. Priebe, J. B. Mulliken, [et al.] // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 132 – P. 527–530.
7. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma / C. M. Barnes, E. A. Christison-Lagay, J. Folkman // *Lymphat. Res. Biol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 245–255.

8. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series / E. Baselga, M. R. Cordisco, M. Garzon [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 158(6). – P. 1363–1370.
9. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas / M. Bennett, A. Fleischer, S. Chamlin, I. Frieden // *Archives of Dermatology.* – 2001. – Vol. 137 – P. 1208–1213.
10. Berlien P. H. Laser Therapy of Infantile Hemangiomas and Other Congenital Vascular Tumors of Newborns and Infants. In: *Hemangiomas and Vascular Malformations An Atlas of Diagnosis and Treatment* / edited by R. Mattassi, D. A. Loose, M. Vaghi. – Springer Verlag Italia, 2009 – P. 65–77.
11. Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor, IFN-beta / D. R. Bielenberg, C. D. Bucana, R. Sanchez [et al.] // *International Journal of Oncology.* – 1999. – Vol. 14 (3). – P. 401–409.
12. Bischoff J. Progenitor cells in infantile hemangioma / J. Bischoff // *J. Craniofac. Surg.* 2009. – Vol. 20. – P. 695–697.
13. Bitar M. A. Management of congenital subglottic hemangioma: trends and success over the past 17 years / M. A. Bitar, R. V. Moukarbel, G. H. Zalzal // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2005. – Vol. 132(2) – P. 226–231.
14. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait: a rare genetic disorder / F. Blei, J. Walter, S. J. Orlow, D. A. Marchuk // *Arch. Dermatol.* – 1998. – Vol. 134 – P. 718–722.
15. Congenital fibrosarcoma masquerading as congenital hemangioma: report of two cases / L. M. Boon, S. J. Fishman, D. P. Lund, J. B. Mulliken // *J. Pediatr. Surg.* – 1995. – Vol. 30 – P. 1378–1381.
16. Boon L. M. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution / L. M. Boon, O. Enjolras, J. B. Mulliken // *J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 128 – P. 329–335.
17. Boon L. M. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma / L. M. Boon, D. M. MacDonald, J. B. Mulliken // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1999. – Vol. 104. – P. 1616–1623.
18. Multifocal infantile hepatic hemangiomas – imaging strategy and response to treatment after propranolol and steroids including review of the literature / T. Bosemani, K. B. Puttgen, T. A. Huisman, A. Tekes // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – No. 171(7) – P.1023–1028.
19. Bowers R. E. The Natural history of the strawberry nevus / R. E. Bowers, E. A. Graham, K. M. Tomlinson // *Arch. Dermatol.* – 1960. – Vol. 82(5). – P. 667–680.

20. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas / E. Boye, Y. Yu, G. Paranya [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107(6). – P. 745–752.

21. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks / P. E. Burrows, T. Laor, H. Paltiel, R. L. Robertson // *Dermatol. Clin.* – 1998. – Vol. 16 – P. 455–488.

22. Carmeliet P. Angiogenesis in cancer and other diseases / P. Carmeliet, R. K. Jain // *Nature.* – 2000. – Vol. 407 (6801). – P. 249–57.

23. Multiple cutaneous and hepatic infantile hemangiomas having a successful response to propranolol as monotherapy at neonatal period / R. Cavalli, V. Novotna, R.B. Buffon, C. Gelmetti // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2013. – Vol. 148(5) – P. 525–535.

24. Ceisler E. J. Periocular hemangiomas: what every physician should know / E. J. Ceisler, L. Santos, F. Blei // *Pediatr. Dermatol.* – 2004. – Vol. 21(1). – P. 1–9.

25. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas / S. L. Chamlin, A. N. Haggstrom, B. A. Drolet [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 151 – P. 684–689.

26. Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma / E. I. Chang, H. Thangarajah, C. Hamou, G. C. Gurtner // *Lymphat. Res. Biol.* – 2007. – Vol. 5(4) – P. 237–243.

27. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management / L. C. Chang, A. N. Haggstrom, B. A. Drolet [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122 – P. 360–367.

28. Cheung D. S. Hemangioma in twins / D. S. Cheung, M. L. Warman, J. B. Mulliken // *Ann. Plast. Surg.* – 1997. – Vol. 38(3) – P. 269–274.

29. Chiller K. G. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics morphologic subtypes and their relationship to race ethnicity and sex / K. G. Chiller, D. Passaro, I. J. Frieden // *Arch. Dermatol.* – 2002. – Vol. 138 – P. 1567–1576.

30. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach-Merritt phenomenon / Y. E. Chiu, B. A. Drolet, F. Blei [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2012. – Vol. 59(5) – P. 934–938.

31. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry / E. R. Christison-Lagay, P. E. Burrows, A. Alomari // *J. Pediatr. Surg.* – 2007. – Vol. 42(1) – P. 62–67.

32. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals / S. E. Croteau, M. G. Liang, H. P. Kozakewich [et. al.] // *Pediatr.* – 2013. – Vol. 162(1). – P. 142–147.

33. Dasgupta R. ISSVA classification / R. Dasgupta, S. J. Fishman // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2014. – Vol. 23 – P. 158–161.

34. Propranolol in the treatment of upper airway hemangiomas / A. De Moreno, B. H. Matt, G. Montgomery, Y. J. Kim // *Ear Nose Throat J.* – 2013. – Vol. 92(4–5). – P. 209–214.
35. Dickie B. H. Hepatic vascular tumors / B. H. Dickie, S. J. Fishman, R. G. Azizkhan // *Seminars in Ped Surg.* – 2014. – Vol. 23. – P. 168–172.
36. Donaldson J. S. Pediatric vascular anomalies: the role of imaging and interventional radiology / J. S. Donaldson // *Pediatr. Ann.* – 2008. – Vol. 37. – P. 414–424.
37. Consensusderived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma / B. A. Drolet, C. C. Trenor 3rd, L. R. Brandão [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163(1). – P. 285–291.
38. Early surgical intervention in a patient with Kasabach-Merritt phenomenon / B. A. Drolet, L. A. Scott, N. B. Esterly, A. K. Gosain // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 138(5). – P. 756–758.
39. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: A prospective evaluation / J. Dubois, L. Hershon, L. Carmant [et al.] // *J. Pediatr.* – 1999. – Vol. 135. – P. 782–785.
40. Dubois J. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know / J. Dubois, M. Alison // *Pediatr. Radiol.* – 2010. – Vol. 40(6) – P. 895–905.
41. Dubois J. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group / J. Dubois, L. Garel // *Pediatr. Radiol.* – 1999. – Vol. 29. – P. 879–893.
42. Airway hemangiomas in PHACE syndrome / M. L. Durr, A. K. Meyer, K. C. Huoh [et al.] // *Laryngoscope.* – 2012. – Vol. 122(10). – P. 2323–2329.
43. B. Eivazi, M. Ardelean, W. Bäumlér [et al.] Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck / B. Eivazi, M. Ardelean, W. Bäumlér [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* © Springer-Verlag, 2008. – P. 187–197.
44. Prenatal imaging findings in rapidly involuting congenital hemangioma of the skull / D. Elia, C. Garel, O. Enjolras [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 31 – P. 572–575.
45. Multicenter evaluation of the effectiveness of systemic propranolol in the treatment of airway hemangiomas / R. G. Elluru, M. R. Friess, G. T. Richter [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2015. – Vol. 153(3). – P. 452–460.
46. Enjolras O. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations / O. Enjolras // Odile Enjolras, Michel Wassef, Rene Chapot – Hardback, 2007. – 310 p.
47. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly / O. Enjolras, J. B. Mulliken, L. M. Boon [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2001. – Vol. 107. – P. 1647–1654.

48. Enjolras O. Vascular tumors and tumor-like lesions. In: Mulliken & young's vascular anomalies hemangiomas and malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013 – P. 259–326.

49. Enjolras O. Classification of superficial vascular anomalies / O. Enjolras, V. Soupre, A. Picard // Presse Med. – 2010. – Vol. 39(4). – P. 457–464.

50. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients / O. Enjolras, J. B. Mulliken, M. Wassef [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 42(2). – P. 225–235.

51. Ezekowitz R. A. B. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy / R. A. B. Ezekowitz, J. B. Mulliken, J. Folkman // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 1456–1463.

52. Fahrtash F. Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma with vincristine / F. Fahrtash, E. McCahon, S. Arbuckle // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2010. – Vol. 32(6). – P. 506–510.

53. Fay A. Conceptual Approach to the Management of Infantile Hemangiomas / A. Fay, J. Nguyen, M. Waner // The J. of Pediatrics. – 2010. – Vol. 157. – P. 881–888.

54. Fevurly R. D. Vascular Anomalies in Pediatrics / R. D. Fevurly, S. J. Fishman // Surg. Clin. N. Am. – 2012. – Vol. 92(3). – P. 769–800.

55. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7–9, 2005, Bethesda, Maryland, USA / I. J. Frieden, A. N. Haggstrom, B. A. Drolet [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2005. – Vol. 22(5). – P. 383–406.

56. Frieden I. J. Propranolol for infantile hemangiomas: Promise, peril, pathogenesis / I. J. Frieden, B. A. Drolet // Pediatr. Dermatol. – 2009. – Vol. 126. – P. 642–644.

57. Adverse effects of systemic glucocorticoid therapy in infants with hemangiomas / M. E. George, V. Sharma, J. Jacobson [et al.] // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol. 140. – P. 963–969.

58. PELVIS Syndrome / C. Girard, M. Bigorre, B. Guillot, D. Bessis // Arch. Dermatol. – 2006. – Vol. 142. – P. 884–888.

59. Godfraind C. Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway / C. Godfraind, M. L. Calicchio, H. Kozakewich // Mod. Pathol. – 2013. – Vol. 26(2). – P. 247–255.

60. Imaging characteristics of two subtypes of congenital hemangiomas: rapidly involuting congenital hemangiomas and non-involuting congenital hemangiomas / G. Gorincour, V. Kokta, F. Rypens [et al.] // Pediatr. Radiol. – 2005. – Vol. 35. – P. 1178–1185.

61. Rapamycin suppresses self-renewal and vasculogenic potential of stem cells isolated from infantile hemangioma / S. Greenberger, S. Yuan, L. A. Walsh [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131(12). – P. 2467–2476.
62. Greenberger S. Infantile Hemangioma—Mechanism(s) of Drug Action on a Vascular Tumor / S. Greenberger, J. Bischoff. – in *Angiogenesis. Biology and Pathology*. Edited by M. Klagsbrun, P. A. D'amore – CSH Press, Gold Spring harbor, New York, 2012. – P. 295–304.
63. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells / S. Greenberger, E. Boscolo, I. Adini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1005–1013.
64. Greene A. K. Management of parotid hemangioma in 100 children / A. K. Greene, G. F. Rogers, J. B. Mulliken // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 113. – P. 53–60.
65. Guo S. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using β -blocker solution / S. Guo, N. Ni // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 128. – P. 255–256.
66. Clinical spectrum and risk of PHACE syndrome in cutaneous and airway / A. N. Haggstrom, S. Skillman, M. C. Garzon [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 137(7). – P. 680–687.
67. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics / A. N. Haggstrom, B. A. Drolet, E. Aelga [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 150 (3). – P. 291–294.
68. Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma) / B. G. Haik, Z. A. Karcologo, R. A. Gordon, B. Pechous // *Survey Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 38. – P. 399–426.
69. Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine / C. Haisley-Royster, O. Enjolras, I. J. Frieden [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2002. – Vol. 24(6). – P. 459–462.
70. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: a new indication for propranolol treatment / D. J. J. Hermans, I. M. an Beynum, R. J. van der Vijver [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2011. – Vol. 33(4). – P. 171–173.
71. Ho N. T. C. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study / N. T. C. Ho, P. Lansang, E. Pope // *J. Am. cad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56. – P. 63–68.
72. Hogeling M. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas / M. Hogeling, S. Adams, O. Wargon // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128. – P. e259–e266.
73. Hypoglycemia in Children Taking Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma / K. E. Holland, I. J. Frieden, P. C. Frommelt [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146(7). – P. 775–778.

74. Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants / K. Holmdahl // *Acta Paediatr.* – 1955. – Vol. 44 – P. 370–379.

75. Propranolol as First-Line Treatment for Infantile Hemangiomas Plastic & Reconstructive Surg / J. M. Holmes, A. Mishra, C. Gorst, L. Se-Hwang. – 2010. – Vol. 125(1). – P. 420–421.

76. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas / S. A. Huang, H. M. Tu, J. W. Harney [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 185–189.

77. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies / I. Iacobas, P. E. Burrows, I. J. Frieden [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157(5). – P. 795–801.

78. Evaluation of intra-lesional corticosteroids in the treatment of peri-ocular haemangioma of infancy: still an alternative besides propranolol / S. R. Janmohamed, G. C. Madern, K. Nieuwenhuis [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2012. – Vol. 28 – P. 393–398.

79. Kai L. Sirolimus, a promising treatment for refractory Kaposiform hemangioendothelioma / L. Kai, Z. Wang, W. Yao [et al.] // *Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 140(3). – P. 471–476.

80. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature / K. N. Kanada, M. R. Merin, A. Munden, S. F. Friedlander // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161(2). – P. 240–245.

81. Kasabach H. H. Capillary hemangioma with extensive purpura report of a case / H. H. Kasabach, K. K. Merritt // *Am. J. Dis. Child.* – 1940. – Vol. 59(5). – P.1063–1070.

82. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice / Z. A. Khan, E. Boscolo, A. Picard [et al.] // *Clin. Invest.* – 2008. – P. 118(7). – P. 2592–2599.

83. Kilcline C. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature / C. Kilcline, I. J. Frieden // *Pediatr. Dermatol.* – 2008. – Vol. 25(2). – P. 168–173.

84. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas / L. H. C. Kim, M. Hogeling, O. Wargon [et al.] // *J. of Ped. Surg.* – 2011. – Vol. 46. – P. 759–763.

85. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma / M. E. Kleinman, M R. Greives, S. S. Churgin // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27(12). – P. 2664–2670.

86. Increased circulating AC133+ CD34+ endothelial progenitor cells in children with hemangioma / M. E. Kleinman, O. M. Tepper, J. M. Capla [et al.] // *Lymphat. Res. Biol.* – 2003. – Vol. 1(4). – P. 301–307.

87. Angiographic features of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) / O. Konez, P. E. Burrows, J. B. Mulliken [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2003. – Vol. (1). – P. 15–19.
88. Konrad D. Spontaneous regression of severe acquired infantile hypothyroidism associated with multiple liver hemangiomas / D. Konrad, G. Ellis, K. Perlman // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 112 – P. 1424–1426.
89. Kulungowski A. M. Vascular anomalies /in *Pediatric surgery*, 7th Edition by A. G. Coran, A. Caldamone, N. S. Adzick, T. M. Krummel, J-M. Laberge and R. Shamberger, Elsevier, 2012 – P.
90. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification / A. M. Kulungowska, A. I. Alomarib, A. Chawlaa [et al.] // *J. of Ped. Surg.* 2012. – Vol. 47. – P. 165–170.
91. Kuma J. Y. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma / J. Y. Kuma, Z. A. Khanabc // *Dermato-Endocrinology.* – 2014. – Vol. 6(1). – P. e979699.
92. Kunzi-Rapp K. Topical Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas / K. Kunzi-Rapp // *Pediatric Dermatology.* – 2012. – Vol. 29, No. 2. – P. 154–159.
93. Kushner B. J. Intralesional corticosteroid injection for infantile adnexal hemangioma / B. J. Kushner // *Am. J. Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 93. – P. 496–506.
94. Kwon E-K. M. Hemangioma An Update / E-K. M. Kwon, M. Seefeldt, B. A. DroletInfantile // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 111–123.
95. Lawley L. P. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations / L. P. Lawley, E. Siegfried, J. L. Todd // *Pediatric Dermatology.* – 2009. – Vol. 26, No. 5. – P. 610–614.
96. Propranolol for severe hemangiomas of infancy / C. Léauté-Labrèze, E. Dumas de la Roque, T. Hubiche [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358(24). – P. 2649–2651.
97. Liang M. G. Infantile and congenital hemangiomas / M. G. Liang, I. J. Frieden // *Seminars in Ped. Surg.* – 2014. – Vol. 23. – P. 162–167.
98. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration / S. M. Maguiness, W. Y. Hoffman, T. H. McCalmont, I. J. Frieden // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146(11). – P. 1235–1239.
99. Marler J. J. Current management of hemangiomas and vascular malformations / J. J. Marler, J. B. Mulliken // *Clin. Plastic Surg.* – 2005. – Vol. 32 – P. 99–116.
100. Marler J. J. Vascular Anomalies / J. J. Marler, J. B. Mulliken / In: S. J. Mathes, V. R. Hentz, ed. *Plastic Surgery*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2006 – P. 19–68.

101. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review / A. L. Marqueling, V. Oza, I. J. Frieden, K. B. Puttgen // *Pediatric Dermatology*. – 2013. – Vol. 30, No. 2. – P. 182–191.

102. Not all hemangiomas look like strawberries: uncommon presentations of the most common tumor of infancy / D. Martinez-Perez, N. A. Fein, L. M. Boon, J. B. Mulliken // *Pediatr. Dermatol.* – 1995. – Vol. 12, No. 1. – P. 1–6.

103. Mattassi R. Hemangiomas and Vascular Malformations An Atlas of Diagnosis and Treatment / edited by R. Mattassi, D. A. Loose, M. Vaghi – Springer Verlag Italia, 2009. – 321 p.

104. McMahon P. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in “cautiously optimistic” / P. McMahon, V. Oza, I. J. Frieden // *Pediatr. Dermatol.* – 2012. – Vol. 29. – P. 127–130.

105. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. PHACE Syndrome Research Conference / D. Metry, G. Heyer, C. Hess [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124(5). – P. 1447–1456.

106. Biological classification of soft-tissue vascular anomalies: MR correlation / J. S. Meyer, F. A. Hoffer, P. D. Barnes, J. B. Mulliken // *AJR Am. J. oentgenol.* – 1991. – Vol. 157. – P. 559–564.

107. Meyers R. L. Tumors of the liver in children / R. L. Meyers // *Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 16. – P. 195–203.

108. Mhanna A. Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol—a case series / A. Mhanna, W. H. Franklin, A. J. Mancini // *Pediatr. Dermatol.* – 2011. – Vol. 28(1). – P. 39–45.

109. Topical timolol for small hemangiomas of infancy / M. Moehrle, C. Léauté-Labrèze, V. Schmidt [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2013. – Vol. 30(2). – P. 245–249.

110. Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine / J. Moore, M. Lee, M. Garzon [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2001. – Vol. 36 (8). – P. 1273–6127.

111. Antenatal diagnosis of fetal hepatic hemangioma treated with maternal corticosteroids / J. Morris, J. Abbott, P. Burrows [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 1999. – Vol. 94. – P. 813–815.

112. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors / H. Moukaddam, J. Pollak, A. H. Haims // *Skeletal Radiol.* – 2009. – Vol. 38. – P. 535–547.

113. Reticular Infantile Hemangioma of the Limb Can Be Associated with Ventral-Caudal Anomalies, Refractory Ulceration, and Cardiac Overload / J. B. Mulliken, J. J. Marler, P. E. Burrows, H. P. W. Kozakewich // *Pediatr. Dermatol.* – 2007. – Vol. 24, No. 4. – P. 356–362.

114. A Newborn Girl with a Large Cutaneous Lesion, Thrombocytopenia, and Anemia / J. B. Mulliken, S. R. Anupindi, A. B. Ezekowitz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1764–1775.

115. Mulliken J. B. Multifocal rapidly involuting congenital hemangioma: a link to chorangioma / J. B. Mulliken, J. Bischoff, H. P. Kozakewich // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2007. – Vol. 143A (24). – P. 3038–3046.
116. Mulliken J. B. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links / J. B. Mulliken, O. Enjolras // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 50. – P. 875–882.
117. Mulliken J. B. Vascular anomalies / J. B. Mulliken, S. J. Fishman, P. E. Burrows // *Curr. Probl. Surg.* – 2000. – Vol. 37 – P. 517–584.
118. Mulliken J. B. Circular excision of hemangioma and purse-string closure: the smallest possible scar / J. B. Mulliken, G. F. Rogers, J. J. Marler // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2002. – Vol. 109(5). – P. 1544–1554.
119. Mulliken J. B. Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Mulliken & Young’s Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 69–110.
120. Mulliken J. B. Treatment of cutaneous hemangiomas. In: Mulliken & Young’s Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 161–238.
121. Navarro O. M. Pediatric soft-tissue tumors and pseudotumors: MR imaging features with pathologic correlation. Imaging approach, pseudotumors, vascular lesions, and adipocytic tumors / O. M. Navarro, E. E. Laffan, B. Y. Ngan // *Radio Graphics.* – 2009. – Vol. 29(3). – P. 887–906.
122. GLUT1. A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas / P. E. North, M. Waner, A. Mizeracki, M. C. Mihm // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31. – P. 11–22.
123. Orlow S. J. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a “beard” distribution / S. J. Orlow, M. S. Isakoff, F. Blei // *J. Pediatr.* – 1997. – Vol. 131(4). – P. 643–646.
124. Soft-tissue vascular anomalies: Utility of US for diagnosis / H. J. Altiel, P. E. Burrows, H. P. Kozakewich [et al.] // *Radiology.* – 2000. – Vol. 214. – P. 747–754.
125. Patrice S. J. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases / S. J. Patrice, K. Wiss, J. B. Mulliken // *Pediatr. Dermatol.* – 1991. – Vol. 8(4). – P. 267–276.
126. Payarols J. P. Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine / J. P. Payarols, J. P. Masferrer, C. G. Bellvert // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333 – P. 69.
127. Perkins P. Spindle cell hemangioendothelioma. An analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior / P. Perkins, S. W. Weiss // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996. – Vol. 20(10). – P. 1196–1204.

128. No evidence for maternal-fetal microchimerism in infantile hemangioma: a molecular genetic investigation / K. M. Pittman, H. W. Losken, M. E. Kleinman [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126(11). – P. 2533–2538.

129. Pope E. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study / E. Pope, A. Chakkittakandiyil // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146 – P. 564–565.

130. Przewratil P. Serum levels of basic fibroblastic growth factor (bFGF) in children with vascular anomalies: Another insight into endothelial growth / P. Przewratil, A. Sitkiewicz, E. Andrzejewska // *Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 43(10-11). – P. 863–867.

131. Serum levels of vascular endothelial growth factor and basic fibroblastic growth factor in children with hemangiomas and vascular malformations--preliminary report / P. Przewratil, A. Sitkiewicz, K. Wyka, E. Andrzejewska // *Pediatr. Dermatol.* – 2009. – Vol. 26(4). – P. 399–404.

132. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma / M. J. Razon, B. M. Kraling, J. B. Mulliken, J. Bischoff // *Microcirculation.* – 1998. – Vol. 5. – P. 189–195.

133. Richter G. T. Hemangiomas and Vascular Malformations: Current Theory and Management / G. T. Richter, A. B. Friedman // *Intern. J. Pediatrics.* – 2012. – Vol. 7. – P. 645–678.

134. Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy / M. S. Ruttum, G. W. Abrams, G. J. Harris, M. K. Ellis // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* – 1993. – Vol. 30 – P. 4–7.

135. Kasabach–Merritt phenomenon: a single centre experience / C. Ryan, V. Price, P. John [et al.] // *Eur. J. of Haematol.* – 2010. – Vol. 84 (2). – P. 97–104.

136. Sangüeza O. P. Pathology of Vascular Skin Lesions: Clinicopathologic Correlations / O. P. Sangüeza, L. Requena. – Humana Press Inc. – 2003. – 319 p.

137. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report / V. Sans, E. Dumas de la Roque, J. Berge [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124. – P. e423–e431.

138. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma / M. Sarkar, J. B. Mulliken, H. P. Kozakewich [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1377–1386.

139. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas / C. Schiestl, K. Neuhaus, S. Zoller [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 17. – P. 439–501.

140. Multiple Hemangiomas and Hemangiomatosis – Risk Factors and Outcome over an Eight Year Period / C. J. Schupp, S. Holland-Cunz, J. P. Schenk [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2010. – Vol. 20. – P. 379–381.

141. Smithers C. J. Vascular Anomalies. In: K. W. Ashcraft, I. G. Holcomb, J. P. Murphy, ed. *Pediatric Surgery*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. – P. 1038–1053.

142. Smolinski K. N. Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics / K. N. Smolinski, C. Yan // *Clin. Pediatr.* – 2005. – Vol. 44. – P. 747–766.

143. Starkey E. Propranolol for infantile haemangiomas: a review / E. Starkey, H. Shahidullah // *Arch. Dis. Child.* – 2011. – Vol. 96(9). – P. 890–893.

144. Storch C. H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action / C. H. Storch, P. H. Hoeger // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163(2). – P. 269–274.

145. Influence of beta-blockers on melatonin release / K. Stoschitzky, A. Sakotnik, P. Lercher [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 55. – P. 111–115.

146. A possible hypoxia-induced endothelial proliferation in the pathogenesis of epithelioid hemangioma / Z. J. Sun, L. Zhang, W. F. Zhang // *Med. Hypotheses.* – 2006. – Vol. 67(5). – P. 1133–1135.

147. Infantile hemangioma is originated from placental trophoblast, fact or fiction? / Z. Y. Sun, C. G. Yi, H. Zhao [et al.] // *Med. Hypotheses.* – 2008. – Vol. 71. – P. 444–448.

148. Sutula F. C. Eyelid necrosis following intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma / F. C. Sutula, A. T. Glover // *Ophthalmic Surg.* – 1987. – Vol. 18. – P. 103–105.

149. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood / K. Takahashi, J. B. Mulliken, H. P. Kozakewich [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 2357–2364.

150. Tanner J. L. Growing up with a facial hemangioma: Parent and child coping and adaptation / J. L. Tanner, M. P. Dechert, I. J. Frieden // *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 101. – P. 446–452.

151. Tollefson M. M. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us / M. M. Tollefson, I. J. Frieden // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130. – P. e314–e320.

152. Colour Coded Duplex Sonography is Superior to MRI in the Evaluation of Infantile Haemangioma / P. Urban, M. Poetke, C. M. Philipp [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology.* – 2011. – Vol. 37 (8). – Suppl. – P. S71–S72.

153. Imaging and Percutaneous Treatment of Vascular Anomalies / S. Vaidya, D. Cooke, M. Kogut [et al.] // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2008. – Vol. 25. – P. 216–233.

154. Cyclooxygenase-2 controls energy homeostasis in mice by de novo recruitment of brown adipocytes / A. Vegiopoulos, K. Müller-Decker, D. Strzoda // *Science*. – 2010. – Vol. 328(5982). – P. 1158–1161.

155. Wananukul S. Treatment of Kasabach-Merritt syndrome: a stepwise regimen of prednisolone, dipyridamole, and interferon / S. Wananukul, I. Nuchprayoon, P. Seksarn // *Int. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 42(9). – P. 741–718.

156. Waner M. The Role of Surgery in the Management of Congenital Vascular Anomalies / M. Waner, T. Min-Jung // *Tech. Vasc. Interventional Rad.* – 2013. – Vol. 16. – P. 45–50.

157. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136 (1). – P. e203–e215.

158. Weiss A. H. Adrenal suppression after corticosteroid injection of periocular hemangiomas / A. H. Weiss // *Am. J. Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107. – P. 518–522.

159. Willenberg T. Vascular Birthmarks / T. Willenberg, I. Baumgartner // *Vasa*. – 2008. – Vol. 37. – P. 5–17.

160. Xiao Q. Propranolol therapy of infantile hemangiomas: efficacy, adverse effects, and recurrence / Q. Xiao, Q. Li, B. Zhang, W. Yu // *Pediatr. Surg. Int.* – 2013. – Vol. 29. – P. 575–581.

161. Zarem H. A. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy / H. A. Zarem, M. T. Edgerton // *Plast. Reconstr. Surg.* 1967. – Vol. 39. – P. 76–83.

162. A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck / J. W. Zheng, L. Zhang, Q. Zhou [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 6(10). – P. 851–860.

163. Propranolol therapy of infantile haemangiomas: review of the literature / A. P. Zimmermann, S. Wiegand, J. A. Werner, B. Eivazi // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol. 74(4). – P. 338–342.

164. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study / A. Zvulunov, C. McCuaig, I. J. Frieden // *Pediatr. Dermatol.* – 2011. – Vol. 28. – P. 94–98.

165. Поляев Ю.А. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью попронолола / Поляев Ю. А., Постников С. С., Мыльников А. А., Гарбузов Р. В., Нарбутов Р. В., Шимановский Н. Л. // *Международный мед журнал*, 2012 – № 2 – С. 94–103.

ЧАСТИНА 3. СУДИННІ МАЛЬФОРМАЦІЇ

Розділ 1. Капілярні мальформації

Визначення, ембріологія, епідеміологія КМ

Судинні плями, які виявляють на шкірі дітей, виникають в результаті порушення формування дрібних судин шкіри, зокрема артеріол, венул, капілярів. Є чимало подібних клінічних та гістологічних ознак цих уражень, тому тривалий час існували темінологічні непорозуміння в літературі. Термін «капілярні мальформації» було введено з метою чіткого диференціювання судинних мальформацій від судинних пухлин, які раніше мали загальну назву «капілярна геманіома». Для капілярних мальформацій нехарактерні проліферативні процеси, тому недоречним є суфікс-*ома* (Fevurly R. D., Fishman S. J., 2012). Для опису судинних плям шкіри тривалий час використовували терміни «винна пляма» або, значно рідше, «claret» (пляма кольору бордо).

Васкуляризація шкіри відбувається шляхом penetрації капілярів у дерму, що індукується ендотеліальним фактором росту судин (VEGF), який синтезується кератиноцитами аваскулярного епідермісу (Ballaun C. et al., 1995). Ця інвазія та наступне диференціювання судин шкіри відбувається у взаємозв'язку з сенсорними шкірними нервами (Mukouyama Y.S. et al., 2002).

КМ зустрічаються відносно рідко; серед 1058 новонароджених дітей, обстежених у перші 72 години життя, лише у 3 (0,3%) виявлено капілярні мальформації (Jacobs and Walton, 1976). Серед усіх плям, виявлених на шкірі новонароджених, КМ склали 2,1% (Hidano et al., 1986). Є повідомлення щодо родинної схильності до появи КМ (Eerola I. et al., 2002).

Клінічні прояви КМ



Рис. 3.1. Дівчинка У., 7 місяців. Капілярна мальформація передньої поверхні правого стегна.

Капілярні мальформації (КМ), або «винні плями», наявні при народженні, плоскі, чітко окреслені, червоного кольору (рис. 3.1).

Зазвичай КМ ростуть повільно, пропорційно росту дитини. Темно-рожеві або червоні плями, які характерні для дітей раннього віку, поступово змінюють забарвлення до темно-червоного у підлітків і малинового чи фіолетового у більш старшому віці. В основі зміни забарвлення лежить прогресуюче розширення ектазованих судин шкіри (Al-Adnani M. et al., 2006). За допомогою світлової мікроскопії виявлено,

що ураження утворене розширеними судинами дерми малого розміру, зокрема капілярами, венулами. За допомогою електронної мікроскопії встановлено, що більшість розширених судин є посткапілярними венулами. Ультраструктурні зміни включають ендотелій з фенестраціями та дрібними розривами, потовщені стінки судин з аморфними включеннями, нитками колагену і базальною мембраною (Braverman I. M., Ken-Yen A., 1983). Крім зміни кольору плями, з віком приєднується загрубіння шкіри, поверхня її стає нерівною, нагадуючи «бруківку», нерідко виявляються фіброзно-васкулярні вузлики. Загрубіння і вузликіві зміни шкіри найхарактерніші для V2–V3 дерматомів і частіше зустрічаються у чоловіків (Klarman M. H., Yao J.F., 2001). Гіпертрофія м'яких тканин розвивається у половини пацієнтів, у яких плями розташовані на обличчі, що стає оче-

видним зазвичай у підлітковий період. Надмірний ріст особливо виражений у випадку локалізації КМ в ділянці верхньої та нижньої губ. Гістологічно виявляють прогресивну судинну ектазію, гіперплазію епідермісу і залоз, збільшення фіброзної тканини. Ці зміни, описані у дорослих пацієнтів, характеризують як епітеліальні, невральні і мезенхімальні «гамартомні» зміни, припускаючи дефект різних зародкових листків (Sanchez-Carpintero I. et al., 2004). Гіперпластичні поцеси виникають у шкірі до 20 % пацієнтів (Van Drooge A. M. et al., 2012), переважно після 50 років, у дітей ми спостерігали лише плями різних відтінків рожевого і червоного кольору. Зустрічаються також повідомлення про виникнення базальноклітинної аденокарциноми у людей старшого віку на ділянках шкіри, уражених КМ (Silarunt S. et al., 2004). Описана також гіпертрофія кісток, передчасне прорізування зубів на стороні ураження, особливо якщо уражений дерматом V2. При КМ можуть виникати екзематозні зміни шкіри, а перебіг юнацьких вугрових висипань є значно тяжчим, ніж на ділянках неураженої шкіри (Mulliken J. B., 2013).

Аналізуючи 106 випадків КМ обличчя, Enjolras O. і співавтори (1985) виявили, що 45 % уражень локалізуються в зоні іннервації однієї з гілок трійчастого нерва; однак 55 % поширюються за межі одного дерматому, перетинають серединну лінію, або є двобічними. За наявності плями в ділянці обличчя нерідко КМ виявляють в ділянці ясен, язика, піднебіння, слизової оболонки порожнини рота.

Найчастішою локалізацією КМ є шкіра голови і шиї (рис. 3.2), проте вони також зустрічаються на тулубі і кін-



Рис. 3.2. Дівчинка III., 5 місяців. КМ правої половини обличчя.

цівках. На кінцівках забарвлення плям стає темнішим у дистальному напрямку (рис. 3.3), може супроводжуватися макродактилією.

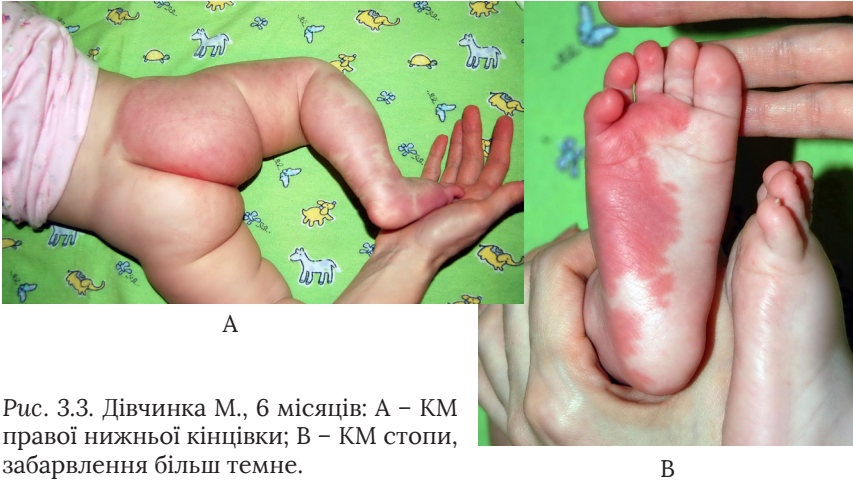


Рис. 3.3. Дівчинка М., 6 місяців: А – КМ правої нижньої кінцівки; В – КМ стопи, забарвлення більш темне.

КМ також можуть бути мультифокальними, коли в процес втягується обличчя і декілька інших анатомічних ділянок. Інколи ураження можуть бути плямистими або дифузними, нагадуючи обриси географічної карти. КМ тулуба можуть поєднуватися з гіпертрофією м'яких тканин (рис. 3.4), гінекомастією або асиметрією молочних залоз у дівчат.

КМ слід диференціювати від капілярних плям новонароджених, які у літературі мають різноманітні назви: «простий невус», який також називають «salmon patch» (рожева пляма, пляма кольору сомон) або серединною телеангієктазією. Ці плями з'являються при народженні, з однаковою частотою уражають хлопчиків і дівчаток, зустрічаються досить часто – від 20,7 % (Haveri F.T., Inamadar A.C., 2014) до 40,3 % живих новонароджених дітей (McLaughlin M. R. et al., 2008). Їх також називають «поцілунок ангела», якщо пляма розміщена на чолі, переніссі, повіках, крилах носа, або «укусом лелеки», якщо вона розміщена на задній поверхні шиї. Рожеві плями,



А



В

Рис. 3.4. А – Хлопчик Б., 9 років. Капілярні плями в ділянці правої верхньої кінцівки супроводжуються гіпертрофією м'яких тканин; В – Дівчинка Н., 10 місяців. Асиметрія сідничних складок, гіпертрофія м'яких тканин поєднуються з капілярними мальформаціями в сідничній ділянці зліва.

розташовані у нижній частині спини, мають назву «відбиток форми метелика». Зазвичай такі діти мають інші рожеві плями по серединній лінії тіла. Найчастіше плями виявляють на потилиці (81,2 %), повіках (45,1 %) перенісці (33,1 %), рідше уражається нижній відділ спини. Зазвичай плями на обличчі поступово зникають до віку 1 – 2 роки, проте деякі можуть персистувати (Theiler M. et al., 2013). Для цих плям нехарактерне потемніння кольору з віком чи інші зміни шкіри. Гістологічного опису в літературі ми не знайшли, імовірно, біопсія цих уражень не виконувалась. Лікування зазвичай не проводиться. У випадку персистування плям добрий ефект дає лазерна фотокоагуляція.



Рис. 3.5. Дівчинка К., 1,5 року. Дифузні КМ шиї, тулуба, кінцівок.

Пацієнти з дифузними, мультифокальними КМ (рис. 3.5), особливо з супутнім надмірним ростом тканин, потребують подальшого обстеження у спеціалізованому центрі, оскільки шкірні КМ можуть бути ознакою синдромальних захворювань. КМ обличчя найчастіше поєднуються з синдромом Струдж–Вебер (див. частину 4).

Потрібно пам'ятати про інші численні синдроми, частиною яких можуть бути капілярні мальформації, зокрема синдром Klippel–Trenaunay, Parkes Weber, Proteus, макроцефалія–капілярні мальформації синдром тощо (Mulliken J. V., 2013).

Лікування капілярних мальформацій

Більшість КМ розташовані на обличчі, а отже психологічний дискомфорт є тяжким як для батьків, так і для пацієнта. Тому історія лікування КМ включає різноманітні способи.

Британський хірург Mr. Balmanno Squire (1878) для освітлення «винних плям» запропонував «лінійну скарифікацію» (Mulliken J. V., 2013). Використовували заморожений скальпель, яким наносили множинні паралельні насічки. Пізніше ці методики модифікували, пропонуючи косі насічки з інтервалом в 3–4 дні, термальні скарифікації.

Для лікування КМ застосовували різні види променевої терапії, проте нерідко вони спричиняли променеві опіки, описано виникнення базальноклітинної аденокарциноми у пацієнта віком 44 роки (Sagi E. et al., 1984). Заморожування рідким азотом та снігом з оксиду вуглецю також не дало бажаного результату (Goldwyn R. M., Rosoff C. B., 1969).

Ці ранні методики, починаючи від скарифікації, спрямовані на освітлення капілярних плям, були передвісниками сучасних методик лазерної коагуляції. Лікувальна стратегія не змінилася, змінилися лише види енергетичного впливу. Будь-яка форма термального впливу на шкіру викликає деструкцію нормальної і патологічної тканини, спричинюючи виникнення рубців. У рубцевій тканині містяться щільні пучки колагену, які мають різноманітний напрямок і оптично є непрозорими. Ці пучки спричинюють більше розсіювання світла, ніж нормальний колаген, і шкіра набуває світлішого відтінку (Mulliken J. B., 2013). З моменту впровадження лазерної терапії у 1960 році, було створено багато пристроїв, проведено численні дослідження. Постійно удосконалюються методики, відкривається все більше клінік лазерної терапії, які активно рекламують свої послуги.

Найбезпечнішим і найефективнішим способом лікування КМ вважають фотодинамічну лазерну (ФДЛ) терапію (Qin Z. et al., 2007). З моменту впровадження ФДЛ інші методики лікування КМ розглядають як альтернативні або допоміжні (Mulliken J. B., 2013; Sajan J. A. et al., 2013). В основі механізму дії ФДЛ лежить фототермолізис. Основними хромофорами в капілярах є гемоглобін і оксигемоглобін. Імпульси поглинаються гемоглобіном, який міститься в еритроцитах, таким чином селективно пошкоджуються стінки капілярів виділеною тепловою енергією. Для досягнення оптимального лікувального ефекту мають значення довжина хвилі, тривалість імпульсу і площа світлової плями. Усі ці параметри ретельно вивчалися *in vitro* та *in vivo* (Bernstein E. F., 2000; Jasim Z. F., Handley J. M., 2007).

Проте застосування фотодинамічної терапії у дітей потребує знеболювання, у дітей молодшого віку місцеві анестетики

застосовувати недоцільно (Sherwood K. A., 1993). Тому ці маніпуляції необхідно проводити у спеціалізованих стаціонарах, а не у косметологічних клініках. На жаль, дитячі стаціонари недостатньо оснащені відповідною апаратурою і можливості лікування дітей раннього віку значно обмежені.

Фотохіоміотерапія, можливо, покращить результати лікування КМ, проте необхідні подальші дослідження. Опубліковані перші повідомлення щодо комбінованого використання ФДЛ і 5% крему Іміквад у 24 пацієнтів (Tremaine A. M., 2012). Місцеве застосування рапаміцину є іншим способом запобігти реваскуляризації (Loewe R. et al., 2010).

Окрім спроб освітлити КМ використовували також методи їх маскуваня – це татуювання і косметичні засоби. Татуювання широко використовували у середині ХХ століття, проте згодом виявилися недоліки цієї методики. Зокрема, в ділянці КМ пігмент відкладається нерівномірно, з'являється неочікуване забарвлення на межі ураженої шкіри, у відповідь на численні уколи голкою формуються рельєфні судинні вузлики (Vassileva S., Hristakieva E., 2007). Діти, які потребують допомоги, мають значну схильність до утворення рубців в результаті татуювання (Grabb W.C. et al., 1977). Загалом результати татуювання при КМ є незадовільними і не можуть бути рекомендовані як спосіб лікування.

Багато пацієнтів використовують декоративну косметику для маскуваня КМ, оскільки ФДЛ терапія має лише частковий ефект (Jasim Z. F., Handley J. M., 2007). Деякі батьки роблять дітям щоденний макіяж з метою маскуваня плям на обличчі. Підбір косметичних засобів для таких пацієнтів є важливим, доцільна консультація косметолога, який допоможе обрати відповідну основу та декоративну косметику. Для ефективного маскуваня плям темного забарвлення насамперед необхідна непрозора водостійка основа. Макіяж слід закінчувати нанесенням напівпрозорої пудри.

Відомою стала історія Lydia O'Leary, засновниці косметичної лінії CoverMark. На її обличчі була «винна пляма» в ділянці II гілки трійчастого нерва зліва. Після закінчення коледжу і от-

римання спеціальності хіміка у 1921 році вона не змогла знайти відповідну роботу, не зважаючи на кваліфікацію. Експериментуючи з оксидом цинку, пудрою і водою, вона створила крем необхідної консистенції і нанесла на обличчя, чим домоглася різьочого косметичного ефекту. Перші спроби патентування засобу були відхилені, оскільки не зрозумілим було, чим він відрізняється від інших тональних кремів. Проте коли Лідія особисто продемонструвала на власній «винній плямі» ефект косметики (рис. 3.6), здивовані апеляційні судді визнали, що ефект крему виходить за визначені рамки косметичного засобу.

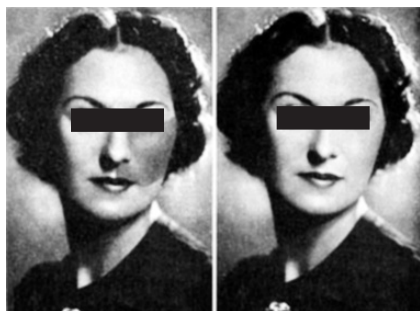


Рис. 3.6. Lydia O'Leary, 1936 рік, до і після використання косметики. (O'Leary, L. (1936). The modern miracle. U.S.A.).

Хірургічне втручання у дітей не використовується. Лише у старшому віці, по мірі розвитку гіпертрофічних і фіброзних змін, використовують висічення ділянок зміненої шкіри з наступною пересадкою шкірних клаптів (Clodius L., 1986).

Вроджена шкірна мармурова телеангієктазія

Вроджена шкірна мармурова телеангієктазія – *Cutis marmorata telangiectatica congenita* – (попередня назва – шкірна флебектазія) є судинною мальформацією, яка первинно уражає підшкірну судинну сітку, проявляється плямами у формі сітки, від червоного до фіолетового кольору, яка може локалізуватися на обличчі, кінцівках або тулубі (Kienast A. K., Hoeger P. H., 2009). Ураження може бути локалізованим, сегментарним або генералізованим. Синдром зазвичай виявляється при народженні, може поєднуватися з ділянками атрофії шкіри, капілярних мальформацій (рис. 3.7), телеангієктазій, виразкуванням.



Рис. 3.7. Дівчинка К., 9 місяців. Вроджена шкірна мармурова телеангіектазія правого стегна (фото). Ділянка атрофії шкіри та капілярних мальформацій.

Уражена кінцівка може поєднувати гемігіпотрофію або геміатрофію. Наступний ріст пропорційний до первинного ураження кінцівки. Для диференціювання від фізіологічної мармуровості шкіри слід врахувати стійке забарвлення при нагріванні і погіршення при навантаженні і охолодженні. Диференціювати слід також від ретикулярної винної плями. Часто може поєднуватися з вадами розвитку, тому необхідне обстеження дитини.

Клінічний перебіг з віком зазвичай поліпшується. Необхідність у лікуванні виникає рідко. Інколи ефект дає лазеротерапія, симптоматичне лікування проводять у випадку утворення виразок.

Перелік літературних джерел

1. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system / M. Al-Adnani, S. Williams, D. Rampling [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 59. – P. 1278–1282.
2. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor / C. Ballaun, W. Weninger, A. Uthman [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1995. – Vol. 104 (1). – P. 7–10.
3. Baselga E. Sturge–Weber Syndrome / E. Baselga // Semin. Cutan. Med. Surg. – 2004. – Vol. 23 (2). – P. 87–98.
4. Bernstein E. F. Treatment of a resistant port-wine stain with the 1.5-msec pulse duration, tunable, pulsed dye laser / E. F. Bernstein // Dermatol. Surg. – 2000. – Vol. 26 (11). – P. 1007–1009.
5. Braverman I. M. Ultrastructure and three-dimensional reconstruction of several macular and papular telangiectases / I. M. Braverman, A. Ken-Yen // J. Invest. Dermatol. – 1983. – Vol. 81 (6). – P. 489–497.

6. Clodius L. Surgery for the facial port-wine stain: technique and results / L. Clodius // *Ann. Plast. Surg.* – 1986. – Vol. 16. – P. 457.
7. Locus for susceptibility for familial capillary malformation ('port-wine stain') maps to 5q / I. Eerola, L. M. Boon, S. Watanabe [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 10 (6). – P. 375–380.
8. Enjolras O. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome / O. Enjolras, M. C. Riche, J. J. Merland // *Pediatrics.* – 1985. – Vol. 76 (1). – P. 48–51.
9. Fevurly R. D. Vascular Anomalies in Pediatrics / R. D. Fevurly, S. J. ishman // *Surg. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 92 (3). – P. 769–800.
10. Goldwyn R. M. Cryosurgery for large hemangiomas in adults / R. M. Goldwyn, C. B. Rosoff // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1969. – Vol. 43(6). – P. 605–611.
11. Grabb W. C. Results From Tattooing Port-Wine Hemangiomas: A Long-Term Follow-Up / W. C. Grabb, M. S. Maccollum, N. G. Tan // *Plastic & Reconstructive Surgery.* – 1977. – Vol. 59, No. 5 – P. 667–669.
12. Haveri F. T. A Cross-Sectional Prospective Study of Cutaneous Lesions in Newborn / F. T. Haveri, A. C. Inamadhar // *Dermatology.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–8.
13. Hidano A. Statistical Survey of Skin Changes in Japanese Neonates / A. Hidano, R. Purwoko, K. Jitsukawa // *Pediatric Dermatology.* – 1986. – Vol. 3, No. 2 – P. 140–144.
14. Hook K. P. Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period / K. P. Hook // *Seminars in perinatology.* – 2013. – Vol. 37. – P. 40–48.
15. Jacobs A. H. The Incidence of Birthmarks in the Neonate / A. H. Jacobs, R. G. Walton // *Pediatrics.* – 1976. – Vol. 58. – P. 218–222.
16. Jasim Z. F. Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks / Z. F. Jasim, J. M. Handley // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 57(4). – P. 677–682.
17. Kienast A. K. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria / A. K. Kienast, P. H. Hoeger // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol. 34(3). – P. 319–323.
18. Klapman M. H. Thickening and nodules in port-wine stains / M. H. Klapman, J. F. Yao // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – Vol. 44(2). – P. 300–302.
19. Stem cell marker upregulation in normal cutaneous vessels following pulsed-dye laser exposure and its abrogation by concurrent rapamycin administration: implications for treatment of port-wine stain birthmarks / R. Loewe, D. A. Oble, T. Valero [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* – 2010. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. 76–82.

20. McLaughlin M. R. Newborn skin: Part II. Birthmarks / M. R. McLaughlin, N. R. O'Connor, P. Ham // *Am. Fam. Physician.* – 2008. – Vol. 77(1). – P. 56–60.

21. Sensory nerves determine the pattern of arterial differentiation and blood vessel branching in the skin / Y. S. Mukouyama, D. Shin, S. Britsch [et al.] // *Cell.* – 2002. – Vol. 109(6). – P. 693–705.

22. Mulliken^a J. B. Vascular Malformation of Head and neck / in Mulliken & Young's *Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations* / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 839 – 844.

23. Mulliken^b J.B. Capillary malformations, hyperkeratotic stains, telangiectasias, and miscellaneous vascular blots / in Mulliken & Young's *Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations* / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 508–561.

24. Photodynamic therapy of port wine stains – a report of 238 cases / Z. Qin, K. Li, L. Ren, X. Liu // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2007. – Vol. 4. – P. 53–59.

25. Rabe E. Sclerotherapy in venous malformation / E. Rabe, F. Pannier // *Phlebology.* – 2013. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 188–191.

26. Sagi E. Basal cell carcinoma developing in a nevus flammeus / E. Sagi, H. Aram, I. J. Peled // *Cutis.* – 1984. – Vol. 33(3). – P. 311–312.

27. Assessment of pulsed-dye laser therapy for pediatric cutaneous vascular anomalies / J. A. Sajan, R. Tibesar, N. Jabbour [et al.] // *JAMA Facial Plast. Surg.* – 2013. – Vol. 15. – P. 434–438.

28. Epithelial and mesenchymal hamartomatous changes in a mature port-wine stain: Morphologic evidence for a multiple germ layer field defect / I. Sanchez-Carpintero, M. C. Mihm, A. Mizeracki [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 50(4). – P. 608–612.

29. Sherwood K. A. The use of topical anesthesia in removal of port-wine stains in children / K. A. Sherwood // *The J. of Pediatrics.* – 1993. – Vol. 122, No. 5 (Part 2). – P. S36–S40.

30. Basal cell carcinoma arising in a port-wine stain / S. Silapunt, L. H. Goldberg, M. Thurber, P. M. Friedman // *Dermatol. Surg.* – 2004. – Vol. 30(9). – P. 1241–1245.

31. Theiler M. Vascular anomalies - a practical approach / M. Theiler, R. Wälchli, L. Weibel // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2013. – Vol. 11(5). – P. 397–405.

32. Enhanced port-wine stain lightening achieved with combined treatment of selective photothermolysis and imiquimod / A. M. Tremaine, J. Armstrong, Y. C. Huang [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – Vol. 66(4). – P. 634–641.

33. Hypertrophy in port-wine stains: prevalence and patient characteristics in a large patient cohort / A. M. Van Drooge, J. F. Beek, J. P. van der Veen [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2012. – Vol. 67(6). – P. 1214–1219.

34. Vassileva S. Medical applications of tattooing / S. Vassileva, E. Hristakieva // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25(4). – P. 367–374.

Розділ 2. Венозні мальформації

Венозні мальформації (ВМ), разом з КМ, ЛМ, АВМ, є частиною великої групи судинних мальформацій, які належать до вад розвитку периферійної судинної системи (Lee B. B., 2004). ВМ можуть локалізуватися у будь-якій ділянці тіла, проте найчастіше – у шкірі і м'яких тканинах; клінічно проявляються як при народженні, так і в пізнішому віці, залежно від анатомічної локалізації (Dasgupta R., Fishman S.J., 2014).

Діагностика і лікування ВМ є складною клінічною проблемою, оскільки вони мають різноманітні клінічні прояви, непередбачуваний перебіг, нестабільний результат лікування з високою часткою персистентного існування і рецидивів, тяжких ускладнень на фоні неспецифічного загальноприйнятого лікування, а також у зв'язку з неточностями в термінології. ВМ властиві інфільтративний ріст, поширення у проксимальному напрямку, складна морфологія та поєднання з аномаліями глибоких вен кінцівок, що обмежує можливість їх хірургічного видалення.

Протягом останніх років відмічається істотний прогрес у діагностичних методиках і мінімально інвазивних технологіях, які використовуються для лікування дітей зі складними судинними мальформаціями. Удосконалюються променеві методи діагностики, зокрема, УЗД, КТ, МРТ. Впровадження ендовенозних технологій змінило тактичні підходи до лікування ВМ у дітей (Lee B.B. et al., 2015).

Визначення і класифікація ВМ

ВМ виникають у результаті порушення розвитку венозної системи на різних етапах ембріогенезу. Високу частоту рецидивів ВМ пояснюють ембріологічними особливостями, зокрема, вважають, що ВМ є дериватами ембріональних тканин раннього ступеня розвитку (Lee B.B. et al., 2007).

Попередні класифікації судинних мальформацій базувалися в основному на описі клінічних проявів захворювань, мали виключно описовий характер, більшість з них містили епонімічні терміни (наприклад, синдром Кліппеля–Треноне). Стосовно ВМ і по сьогоднішній день широко використовуються терміни кавернозна гемангіома, «кавернозна ангиома», «кавернома», «флебангіома».

Ще донедавна широко використовували паралельно дві класифікаційні системи – Гамбурзьку та ISSVA 1996 року. У 2014 році впроваджено оновлену систему ISSVA, яка враховує особливості обох попередніх класифікацій та містить певні доповнення і оновлення (Dasgupta R., Fishman S.J., 2014).

Сфера застосування Гамбурзької класифікації обмежується судинними мальформаціями, пояснюючи морфологічні відмінності між мальформаціями судинних стовбурів та ураженнями, які раніше називали «ангіомами», що утворені аномально розвиненими периферійними судинами без прямого залучення в процес судинних стовбурів (Lee B.B. et al., 2009; Belov St., 1990). Морфологічні відмінності між стовбуровими та позастовбуровими ВМ автори пояснюють механізмами ембріогенезу – різні види мальформацій формуються як наслідок припинення або порушення ангиогенезу на різних етапах. Позастовбурові ураження являють собою дефекти, що з'являються на «ранніх» стадіях ембріонального розвитку, коли примітивні судинні структури знаходяться на стадії «недиференційованої ретикулярної або капілярної сітки» (Woollard R. H., 1992; Belov St., 1993). Для позастовбурових форм, на відміну від стовбурових, характерним є прогресування та погіршення з часом, а також виникнення рецидивів після лікування. Від-

повідно до ембріологічної концепції, погіршення перебігу судинних мальформацій визначається типом клітин як залишків примітивної капілярної сітки, яка зберігає тенденцію до росту та є передумовою потенційно несприятливого клінічного перебігу.

Клінічна цінність для диференціювання позастовбурових і стовбурових форм залишається критичною для планування лікувальної тактики. Це враховано в оновленій класифікації ISSVA 2014 року, у якій стовбурові форми отримали назву «мальформації магістральних судин», сюди ж віднесено і ембріональні вени (Wassef M. et al., 2015). Метою лікування мальформацій магістральних вен є покращення гемодинамічних показників. Лікувальна тактика у випадку периферійних ВМ є значно складнішою, що пояснюється їх мезенхімальним походженням, збереженням проліферативного потенціалу, який може бути потенційований хірургічним втручанням. Клінічними проявами периферійних ВМ є біль, прогресуючий перебіг і високий ризик рецидиву, тому лікування часто спрямоване не лише на диспластичні судини, але й на органи, які інфільтровані та стиснені мальформаціями.

Обидві групи мають істотну морфологічну відмінність: якщо неможливо назвати уражену судину, то йдеться про периферійні (попередня назва – позастовбурові) ВМ.

Незрілість чи неповний розвиток основних венозних стовбурів призводить до аплазії, гіпоплазії або гіперплазії судин (зокрема, агенезія або рудиментарна стегнова вена) або до утворення неповноцінних судин: обструкції (наприклад, венозні мембрани, шпори, кільця, септи) або дилатації (наприклад, ектазія/аневризма підколінної або клубової вени).

Унікальною групою ВМ є персистуючі ембріональні вени, такі як маргінальна вена стегна (МВ) або персистуюча ембріональна сіднична вена. Ці вени формуються у випадку, коли не відбувається нормальна інволюція судин (Lee B. V., 2013).

Обструктивні ураження вен (мембрани, гіпоплазія) можуть мати різний гемодинамічний вплив, залежно від локалізації, протяжності та природної компенсації через колатералі.

Може розвинутися хронічна венозна недостатність ділянки, яку дренує уражений венозний стовбур. Мембранозна обструкція надпечінкової частини нижньої порожнистої вени як причина первинного синдрому Бадда–Кіарі є прикладом первинної обструктивної ВМ магістральних вен (Lee B. V. et al., 2006).

Відсутність венозних клапанів – інша форма гіпоплазії вен, що є передумовою венозного рефлюксу.

Результати багатьох досліджень вказують, що клінічний перебіг, прогноз, результат лікування, як і частота рецидивів, в значній мірі визначаються мезенхімальним походженням уражених клітин (Lee B. V., 2012).

Для полегшення клінічного застосування існують субкласифікації ВМ, які базуються на:

анатомічному розташуванні:

- інтрадермальні поверхневі телеангіектатичні та/або венулоектатичні ураження;
- підшкірні – проявляються як вузли;
- внутрішньом'язові, внутрішньосуглобові або глибокі з ураженням інших органів;

клінічних проявах:

- локалізовані (обличчя, тулуб, кінцівки, легені тощо);
- генералізовані (BRBNS, гломовенозні мальформації, дифузна флектазія (Vockenheimer)).

Епідеміологія, етіологія, патофізіологія ВМ

ВМ з однаковою частотою зустрічаються в осіб чоловічої та жіночої статі. Більше ніж 70 % усіх вроджених судинних мальформацій в тій чи іншій мірі є змішаними, до їх складу можуть входити артеріальні, капілярні, венозні, а також лімфатичні елементи. Однак серед усіх ВСМ ВМ зустрічаються найчастіше, їх частота складає 1 – 2 на 10000 пацієнтів (McRae M. Y. et al., 2013). Серед ВМ переважають мальформації глибоких вен, за результатами одного з досліджень вони складають 47 % ВМ, найбільшу частку становить флектазія (36 %), за нею ідуть аплазія або гіпоплазія глибоких веноз-

них стовбурів (8 %) та венозна аневризма (8 %) (Eifert S. et al., 2000).

Згідно з дослідженнями останніх років, у патогенезі ВМ основну роль відіграють генетичні мутації, які призводять до порушення взаємодії між медіаторами ангиогенезу. Завдяки генетичному дослідженню родин вдалося ідентифікувати мутовані гени, які беруть участь у регуляції ангиогенезу (Boon L. M. et al., 2011). Це підтверджують гломовенозні мальформації, один із видів ВМ, які успадковуються через ген гломулін, новий локус у короткому плечі хромосоми 1 (Vikkula M. et al., 2001).

Спадкові ВМ характеризуються аутосомно-домінантним типом успадкування, їх причиною є мутація у локусі 9P (Boon L. M. et al., 1994). Сімейні форми ВМ у практиці трапляються рідко, зазвичай це спорадичні випадки захворювання. Подальші дослідження виявили соматичні мутації гена ангиопоетинового рецептора ТЕК, що наявні в багатьох як поодиноких, так і множинних ВМ. Ці мутації призводять до втрати функції рецептора ТІЕ 2 (Limaue N. et al., 2009), а також до порушення регуляції експресії інших ендотеліальних факторів росту, що посилює тяжкість ураження (Павлов К. А. и др., 2009).

Встановлено, що судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР), який секретується кератиноцитами, індукуює пенетрацію капілярів у аваскулярний епідерміс (Ballaun C. et al., 1995). Порушення міграції ендотеліальних клітин від впливом СЕФР виникає внаслідок патологічного сигналу від СЕФР рецепторів. Отже, мальформації розвиваються у випадку порушення диференціювання і являють собою зупинку у розвитку нормальної судинної тканини. Персистенція ембріональних судинних структур спричиняє додаткові порушення розвитку і призводить до виникнення вроджених судинних мальформацій.

Рецидив та перманентне існування є відмінною ознакою (*trademark*) усіх вроджених периферійних судинних мальформацій. При електронно-мікроскопічному дослідженні периферійних ВМ виявлено, що вени і каверни середнього і малого діаметрів вистелені функціонально активними ендотеліоцитами, великі каверни – переважно сплосченими ендотеліоци-

тами з низькою функціональною активністю (Domp Martin A. et al., 2010). Ознаки функціональної активності (велика кількість вакуолей в цитоплазмі, багато виростів цитоплазматичної мембрани, дрібнодисперсний хроматин, численні рибосоми) більш виражені в ендотеліоцитах малого діаметра, стінка яких вистелена одним шаром ендотеліальних клітин і поодинокими перицитами (Павлов К.А. и др., 2009). Крім того, встановлено, що при внутрішньом'язових ВМ підвищується виділення металопротеїнази 9 (Marler J. J. et al., 2005). Тому можна припустити, що ВМ мають здатність до інвазивного росту, тоді як повільне розширення відбувається за рахунок підвищення гідростатичного тиску. Ідентифіковані у ВМ прогестеронові рецептори можуть пояснити прогресування уражень на фоні зміни гормонального фону (Duyka L. J. et al., 2009).

Клінічні прояви ВМ

Історично так склалося, що у ранньому віці ВМ приймають за гемангіоми, використовуючи застарілий термін «кавернозна гемангіома». Проте на сьогоднішній день доведено, що гемангіоми як судинні пухлини мають іншу етіологію, ембріогенез, клінічні прояви, прогноз і потребують спеціальної лікувальної тактики. Найпоширеніші інфантильні гемангіоми є специфічними пухлинами дитячого віку зі спонтанною інволюцією, тоді як ВМ – залишки ембріональних тканин, які ніколи не інволюціонують спонтанно (Dasgupta R., Patel M., 2014). Чітке розуміння цих критичних чинників та точне формулювання діагнозу є необхідними для успішного лікування ВМ (Lee B. V., 2012).

ВМ охоплюють широкий спектр патологічних утворень, включаючи прості варикозні розширення і ектазії, окремі губчасті маси або систему каналів, які можуть проникати у будь-які тканини і органи. Клінічні прояви ВМ коливаються від тривіальних до загрозливих для життя симптомів (Lee B. V., 2009).

Більшість ВМ (до 95 %) виникають спорадично, окремі ураження, переважно множинні, мають спадковий характер

(Wouters V. et al., 2010; Brouillard P., Vikkula M., 2007). Тому важливе значення має детальний анамнез, в тому числі сімейний.

Для ВМ нехарактерні ні бурхливий ріст, ні спонтанний регрес. Патологічно змінені вени нерідко видимі уже в ранньому віці, проте пік клінічних проявів припадає на вік близько 20 років. Нерідко ВМ уражають кінцівки, проте менше 10 % їх візуально видно до підліткового віку (Upton J., Taghina A., 2011). Цією особливістю можна пояснити невідповідність статистичних даних у загальній популяції та дитячій клініці. Також різняться результати у різних вікових групах. Зокрема, у новонароджених дітей переважають лімфатичні мальформації великих розмірів з компресією сусідніх органів, у дітей перших трьох років життя – інфантильні гемангіоми, у дітей старше трьох років – ЛМ, які спричиняють насамперед косметичні деформації.

ВМ є м'якими синюшного забарвлення утвореннями різноманітної форми та поширеності, інколи можуть досягати значних розмірів (рис. 3.8), легко піддаються стисканню та можуть збільшуватись при зміні положення тіла і під час виконання проби Вальсальви.



А

В

Рис. 3.8. Дівчинка Б., 20 днів. ВМ великих розмірів в ділянці чола, верхньої повіки.

Ростуть ВМ пропорційно росту дитини. Збільшення їх розмірів зазвичай відбувається в результаті дії гемодинамічних чинників та перерозтягнення стінок змінених вен. Більш інтенсивний ріст може спостерігатися у період статевого дозрівання (Hassanein A. H. et al., 2011).

Скарги зазвичай пов'язані з косметичними недоліками, наявністю пухлиноподібних утворень, стисненням прилеглих анатомічних структур, больовим синдромом. Кровотеча внаслідок мінімальної травми, якої зазвичай остерігаються батьки, не характерна для поверхневих ВМ. Дискомфорт та/або біль в ділянці ураження зазвичай пов'язаний із застоєм крові в розширених венозних порожнинах, він може посилюватися при певному положенні тіла, а також при фізичному навантаженні в результаті збільшеного серцевого викиду і додаткового надходження крові в просвіт ВМ. Характерною ознакою ВМ є ранковий біль. Стаз крові в просвіті патологічно змінених судин, у яких немає ламінарного току крові, є передумовою утворення тромбів та мікротромбів. Отже, виникненню болю у пацієнтів з ВМ сприяють декілька патологічних чинників, зокрема локальне стиснення сусідніх анатомічних структур, включаючи м'язи, суглоби і нерви; тромбоз і утворення флєболітів унаслідок венозного стазу; кровотеча в навколишні тканини та суглоби (Legiehn G. M., Heran M. K., 2010).

Інколи швидкий ріст ВМ спостерігається після травми або у післяопераційному періоді, якщо видалення було частковим. У таких випадках прискорення росту пояснюють утворенням штучних артеріо-венозних нориць. Приєднання запалення призводить до появи тромбофлебіту, який проявляється гострим болем і набряком. Втягнення в патологічний процес кісток і суглобів є причиною патологічних переломів, гемартрозів.

ВМ можуть уражати у скелетні м'язи не захоплюючи шкірні покриви (рис. 3.9).

У групі з 176 пацієнтів локалізація внутрішньом'язових ВМ була однаковою в м'язах голови та кінцівок (Hein K. D., 2002). Із м'язів голови найчастіше були уражені круговий м'яз рота,

жувальний м'яз та м'язи язика. Клінічно ці ураження проявляються як пухлиноподібні, м'якоеластичні утворення, об'єм яких може збільшуватися при пробі Вальсальви (якщо знаходяться в ділянці голови і шиї), при скороченні м'язів та після тривалого горизонтального положення.

ВМ можуть уражати будь-яку частину кінцівок, від аксиллярної ділянки до кінчиків пальців рук та від пахових ділянок до пальців ніг. Найчастіше ВМ локалізуються у підшкірній клітковині, над м'язовою фасцією, та представлені поодинокими вогнищами. Клінічні прояви можуть коліватися від невеликих синюшних плям (рис. 3.10) до поширеного ураження зі збільшенням об'єму кінцівки і зміною кольору шкіри (рис. 3.11). Об-



Рис. 3.10. Дівчинка П., 4 роки. ВМ в ділянці лівої стопи.



Рис. 3.9. Пацієнт Д., 12 років. МРТ в режимі T2: ізольована ВМ двоголового м'яза лівого стегна (вказана стрілкою).



Рис. 3.11. Хлопчик Г., 3 роки. ВМ лівої нижньої кінцівки, сідничної, попереково-крижової ділянок.

хват ураженої кінцівки залежить від її положення: він збільшується при опусканні донизу та зменшується, якщо кінцівка піднята вище рівня серця. Можлива також гіпотрофія ураженої кінцівки внаслідок обмеження рухів на фоні постійного больового синдрому.

Венозні мальформації шлунково-кишкового тракту нерідко є множинними і можуть уражати будь-яку ділянку – від ротової порожнини до прямої кишки, нерідко поєднуються з ураженнями таза і промежини (рис. 3.12). Клінічним проявом є шлунково-кишкова кровотеча, частіше хронічна. ВМ вкрай рідко є причиною профузної кровотечі з гемодинамічними розладами, проте постійна кровотрата призводить до анемії і необхідності у повторних гемотрансфузіях.



Рис. 3.12. Дівчинка Й., 2 роки. ВМ періанальної ділянки, ускладнена рецидивуючою кровотечею, постгеморагічною анемією. Після пінного склеювання кровотечі припинилися.

ВМ можуть виникати також у печінці, часто їх помилково називають «кавернозними гемангіомами». Внутрішньопечінкові ВМ можуть мати різні розміри, інколи супроводжуються значною гепатомегалією. Розрив та внутрішньочеревна кровотеча трапляються зрідка, тому втручання показане у випадку симптомного перебігу або швидкого збільшення розмірів (Yoon S. S. et al., 2003).

Внутрішньосудинна коагулопатія у пацієнтів з ВМ

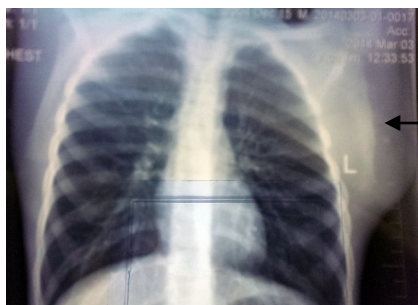
ВМ супроводжуються спонтанним тромбоутворенням і тромболізисом. Біль у ділянці судинних мальформацій, а також наявність флеболітів підвищують небезпеку коагулопатії, яка описана під назвою «внутрішньосудинного коагуляційного феномену» (Mazoyer E. et al., 2008). Коагуляційні порушення є наслідком хронічного венозного стазу всередині великих нерівномірних венозних просторів, що призводить до активації каскаду реакцій згортання крові з наступною продукцією тромбіну, перетворенням фібриногену у фібрин, що індукуює утворення тромбів (Redondo P. et al., 2010). За тромбоутворенням слідує процес фібринолізу, відображенням якого є підвищення рівня продуктів деградації фібрину, включаючи похідний плазміну епітоп D-димер. Це спрощений опис комплексу гемопатологічних змін, який лежить в основі патогенезу локального внутрішньосудинного згортання (ЛВЗ), що характеризує унікальну коагулопатію, асоційовану з ВМ (Dompmartin A. et al., 2008; Mazoyer E. et al., 2008). Новосформовані мікротромби у ЛВЗ зв'язуються з іонізованим кальцієм плазми і утворюють патогномонічні структури, подібні на дрібні камінці, так звані «флеболіти» (Hein K. D. et al., 2002). Флеболіти можна визначити при пальпації у випадку поверхнево розміщених ВМ (Enjolras O. et al., 1997). Флеболіти, локалізовані у глибоких ВМ, можна побачити на оглядовій рентгенограмі (рис. 3.13, В), проте більш достовірною є візуалізація при КТ дослідженні або МРТ у режимі T2 (рис. 3.13, С, D).

Наявність численних флеболітів є непрямою ознакою ЛВЗ (рис. 3.14) і одним із показань до призначення антикоагулянтної терапії, особливо у випадках ВМ великих розмірів (Mazoyer E. et al., 2002).

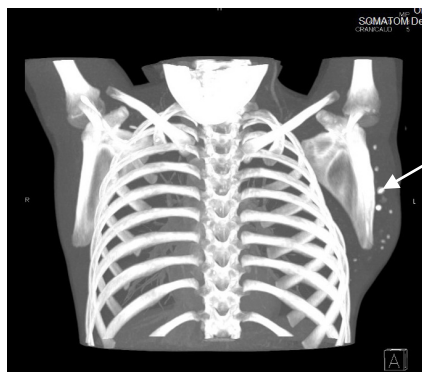
У зразках крові, отриманих з великих ВМ, наявні гематологічні ознаки локалізованої внутрішньосудинної коагулопатії: низький рівень фібриногену (0,8 – 2 г/л), підвищений вміст D-димерів, розчинних комплексів, продуктів розпаду



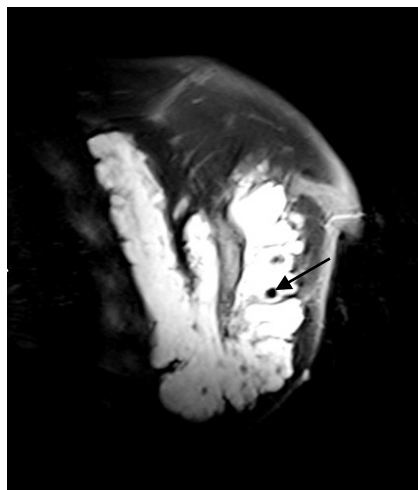
A



B



C



D

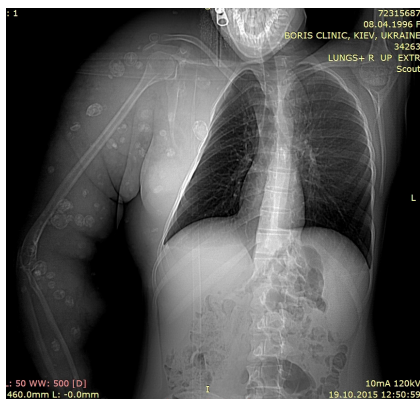
Рис. 3.13. Хлопчик П., 9 років. ВМ лівої аксиллярної ділянки, рецидив після хірургічного видалення: А – фото; В – оглядова рентгенограма; С – КТ, реконструкція; D – МРТ в режимі T2, фронтальна проекція (флеболіти вказано стрілками).

фібрину, та нормальна або незначно знижена кількість тромбоцитів (Fishman S. J., Young A. E., 2013). При деяких видах ВМ рівень D-димерів у периферійній крові, отриманій з неуражених судин, є дуже високим ($> 3 \mu\text{g/ml}$), перевищує референтні значення у десятки разів. D-димер, що є продуктом розпаду фібрину за участі плазміну, вважають новим діагностичним біомаркером для ВМ (Weibel L., 2011).

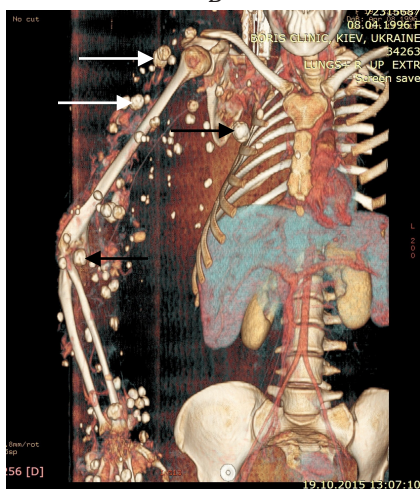


А

Рис. 3.14. Пацієнтка К., 19 років. ВМ великих розмірів верхньої кінцівки, плечового поясу, спини: А – фото; В – оглядова рентгенограма; С – КТ, 3D реконструкція. Стрілками позначено флеболіти великих розмірів.



В



С

Тромбоцитопенія є характерною ознакою феномену Kasabach–Merritt, який розвивається при гемангіоендотеліомі, капошиформній гемангіомі та нехарактерний для ВМ. Необхідно диференціювати ці синдроми, оскільки їх лікування істотно відрізняється (Mazoyer E. et al., 2002). Для лікування ЛВЗ використовують антикоагулянти прямої дії.

Тяжкість коагулопатії корелює з поширеністю судинних мальформацій (Mazoyer E. et al., 2008), також має значен-

ня наявність флеболітів, вісцерального ураження (Коо К. S. et al., 2015). ЛВЗ є важливою клінічною ознакою потенційно можливих більш тяжких тромбоемболічних проявів. Ускладненнями коагулопатії можуть бути внутрішньочерепні крововиливи, масивні маткові і кишкові кровотечі, великі і поширені тромбози судин черевної порожнини і таза (Mazereeuw-Nautier J. et al., 2007), тромбоемболії легеневої артерії. Описана легенева гіпертензія у пацієнтів з ВМ, яка розвинулась у результаті повторних тромбоемболій гілок легеневої артерії (Oduber C. E. et al., 2009; Rodriguez-Manero M. et al., 2010).

Конверсія ЛВЗ у ДВЗ (дисеміноване внутрішньосудинне згортання) відбувається внаслідок споживання тромбоцитів та факторів згортання крові. Ранніми гематологічними тестами ДВЗ є збільшення протромбінового часу та збільшення фактора згортання V. Тригерами початку ДВЗ можуть бути різноманітні зовнішні та внутрішні чинники, зокрема переломи, тривала іммобілізація, вагітність, склеротерапія, а також операційне втручання, що може стати причиною інтраопераційної кровотечі або утворення післяопераційних гематом. ВМ може спричинити небезпечну для життя кровотечу ясен навіть при екстракції зуба.

Хронічна коагулопатія також істотно впливає на результат лікування, який на фоні дефіциту факторів згортання крові або тромбоцитів може бути незадовільним. Тому окремим пацієнтам з низькими рівнями фібриногену, тромбоцитів та значно підвищеним вмістом D-димерів у системному кровотоці перед проведенням лікувальних маніпуляцій (склерозування або емболізація) доцільно призначати тромбоконтрат або свіжозаморожену плазму з метою нормалізації згортальної системи крові. Крім того, використання алкоголю та детергентів може спричинити порушення згортання крові, що проявляється зниженням рівнів фібриногену, тромбоцитів, подовженням протромбінового часу і конверсією негативних D-димерів у позитивні (Mason K. P. et al., 2001).

Діагностика ВМ

Дуплексна ультразвукова діагностика дозволяє ідентифікувати мальформації з повільним кровотоком, визначити анатомію привідних судин, забезпечує графічну візуалізацію васкуляризації. Як і при інших судинних аномаліях, ми рекомендуємо УЗД як першочергове обстеження у пацієнтів з ВМ, оскільки воно є безпечним, доступним, неінвазивним та високоінформативним.

Венозні мальформації у більшості випадків є гетерогенними, до 80 % випадків – гіпоехогенними, зрідка гіперехогенними або ізоехогенними структурами, які стискаються під тиском датчика. Тромбовані ділянки та порожнини, які попередньо були склерозовані, стають ригідними і не змінюють своєї форми в ході компресії. Інколи можна виявити патогномонічні флеболіти з акустичною тінню (рис. 3.15).

У режимі ЦДК найчастіше фіксують монофазний кровотік, зрідка – двофазний або його відсутність. Проте навіть для досвідченого спеціаліста диференційний діагноз з лімфатичними мальформаціями є складним (Trop I. et al., 1999). Крім того, УЗД не дає інформації про нервові структури, кістки.

Інші неінвазивні методи обстеження, такі як плетизмографія, сегментарне вимірювання тиску, пульсометрія, використовуються в окремих випадках, оцінку результатів проводять у кореляції з клінічними знахідками. Зокрема, плетизмографія допомагає у діагностиці рефлюксу та порушенні прохідності.

Оглядова рентгенографія дозволяє виявити певні зміни в м'яких тканинах (зокрема флеболіти) та діагностува-

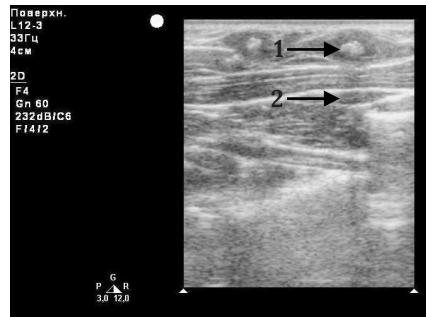


Рис. 3.15. Хлопчик С., 6 років, ВМ у ділянці спини. УЗД в режимі сірої шкали. Стрілками вказані флеболіти (1) з акустичною тінню (2).

ти супутні вади розвитку скелета (Behr G. G., Johnson C. M., 2013).

За допомогою сканограми довгих кісток скелета можна об'єктивно виміряти їх довжину та обчислити різницю в довжині кінцівок. Це дозволяє визначити подальшу лікувальну тактику.

КТ флебографія є високоінформативним методом діагностики патології магістральних судин грудної і черевної порожнин. Обстеження дозволяє виявити атрезію, агенезію, наявність тромбозу та його протяжність. Крім того, КТ з внутрішньовенним контрастуванням дає можливість діагностувати супутню патологію, підтвердити обструкцію вени або її зовнішню компресію, візуалізувати анатомічний варіант мальформації.

МРТ в режимах T1 і T2 є «золотим стандартом» дослідження судинних мальформацій з повільним кровотоком, який необхідно провести перед початком лікувальних заходів. ВМ візуалізуються як поодинокі або множинні структури часточкової або кавернозної будови, іноді з інфільтративним поширенням (рис. 3.16), ізоінтенсивні або гіпоінтенсивні в режимі T1 та гіперінтенсивні в режимі T2 і STIR (Short Tau Inversion Recovery) (Fayad L. et al., 2006).

Втрата сигналу може вказувати на наявність тромбованих судин, флеболітів, фіброзних структур (рис. 3.17), вона може бути уточнена при дослідженні з контрастуванням (Moukaddam H. et al., 2009).

Тромби також описують як гіперінтенсивні структури на T1 і гіпоінтенсивні на T2 зображеннях, флеболіти визначаються при втраті сигналу в усіх режимах (Hein K. D. et al., 2002).

Goyal і співавтори пропонують класифікацію ВМ за результатами МРТ, базуючись на розмірах і поширеності мальформацій (Goyal M. et al., 2002):

- стадія 1: відмежовані; ≤ 5 см в діаметрі;
- стадія 2А: відмежовані; > 5 см в діаметрі;
- стадія 2В: не відмежовані; ≤ 5 см в діаметрі;
- стадія 3: не відмежовані; > 5 см в діаметрі.



A



B



C



D

Рис. 3.16. Хлопчик С., 2 роки. Велика ВМ грудної стінки: А, В – фото; С, D – МРТ в режимі T2, на яких видно дифузне поширення ВМ у м'яких тканинах грудної стінки (шкірі, підшкірній клітковині, м'язах); С – аксіальна проекція; D – сагітальна проекція.

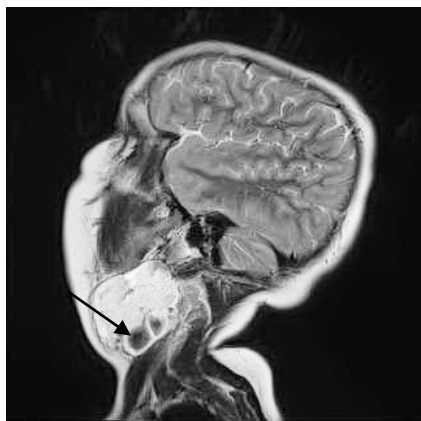


Рис. 3.17. МРТ в режимі T2, сагітальна проекція. Відмежована венозна мальформація в ділянці шиї, ділянки втрати сигналу вказані стрілкою.

фологічні типи венозних мальформацій (Berenguer V. et al., 1999).

- часточкові, які являють собою скупчення змінених венозних судин округлої форми, що можуть сполучатися з основними венозними стовбурами декількома протоками, однак сполучення можуть бути відсутніми;
- варикозні, які визначають як нерівномірно розширені венозні судини;
- змішані, які є комбінацією обох видів.

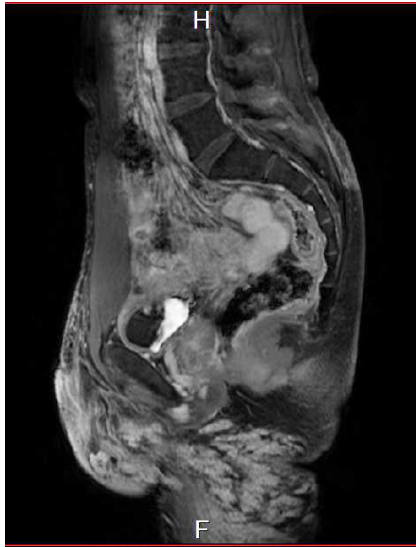
Використання флебографії у дітей обмежене.

Генетичний скринінг членів сім'ї та генетичне консультування особливо важливі у випадку спадкових, синдромальних форм, наприклад гломувенозних мальформацій, Veau синдрому.

За результатами авторів, відмежовані ВМ (стадія 1–2А) краще піддаються склерозувальній терапії, ніж невідмежовані (стадія 2В–3).

Однак такий поділ на стадії не є стабільним, ВМ мають тенденцію до постійного росту, пропорційно росту дитини, та з віком можуть збільшуватися в розмірах у десятки разів (рис. 3.18). Інколи раптове збільшення у розмірах може бути пов'язане з тромбофлебітом.

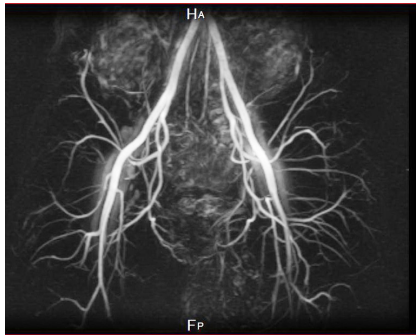
За результатами флебографії виділяють три мор-



A



B



C

Рис. 3.18. МРТ пацієнта М., 18 років, ВМ великих розмірів лівого стегна, малого таза, правої половини калитки. Захворювання вперше клінічно проявилось у віці 5 років як пухлиноподібне утворення у верхній третині медіальної поверхні стегна, рецидиви після повторних операційних втручань, які проводилися у віці 5 років, 14 років та 17 років: А – МРТ, сагітальна проекція – ураження в ділянці промежини і малого таза; В – МРТ, сагітальна проекція – ураження лівого стегна; С – МРТ ангіографія – магістральні вени не змінені.

Лікування ВМ

Лікування венозних мальформацій залишається складною проблемою, оскільки вони нерідко уражають великі ділянки і мають множинні комуніканти з сусідніми венами, а також можливі сполучення з центральною веною (Claudon M. et al.,

2001). Винятково хірургічне лікування використовували у той час, коли знання про патофізіологію і біологію ВМ були значно обмеженими (Loose D. A., 1993). Хірургічне втручання є ефективним у випадку невеликих, чітко локалізованих уражень (Gulsen F. et al., 2011), при мальформаціях великих розмірів хірургічне втручання має значення як паліативне видалення лише частини новоутворення (Waner M., Min-Jung T., 2013). Незадовільні результати операційного втручання привели до впровадження в практику численних лікувальних маніпуляцій, зокрема до використання впливу іонізуючого випромінювання, електрокоагуляції, технології заморожування (Ohtsuka H. et al., 1980; Huang T., 1972), введення металевих ниток у просвіт ВМ з метою стимуляції тромбоутворення (Yin G. et al., 2008). Механізм останньої процедури полягає у тому, що негативно заряджені еритроцити і фібрин з'єднуються з іонами міді Cu^{++} , що приводить до утворення тромбів, запалення і наступної фіброзної оклюзії просвіту змінених вен.

Сучасні підходи до лікування усіх судинних мальформацій – це використання різноманітних способів (хірургічних, консервативних та ендovasкулярних) командою різних спеціалістів, що забезпечить контроль за прогресуванням з мінімальними ускладненнями (Legiehn G. M., Heran M. K., 2008). Концепцією створення команди лікарів різних спеціальностей є застосування різноманітних діагностичних методів та використання двох і більше лікувальних підходів в одного пацієнта (Lee V. V. et al., 2015).

Слід усвідомити, що не всі ВМ можнавилікувати. Крім того, не у всіх випадках ВМ потребують лікування. Нерідко практичні лікарі вважають лише наявність ВМ абсолютним показанням для лікування. Проте іноді найкращою тактикою для з'ясування точного характеру ураження є спостереження. Невтручання часто є більш правильним вибором, ніж необдумане лікування без повного розуміння природи захворювання. Іншим важливим підходом є скерування пацієнтів з ускладненими формами ВСМ до медичних центрів, де може бути забезпечена високоспеціалізована допомога. Усі симптомні форми ВМ під-

лягають лікуванню, оскільки вони мають високий ризик прогресування у пубертатний період (Hassanein A. H. et al., 2011).

Після встановлення діагнозу його потрібно задокументувати і обговорити з пацієнтами та/або з батьками. Необхідно пояснити відмінності між пухлинами, насамперед гемангіомою, та судинними мальформаціями, оскільки перебіг і прогноз цих захворювань істотно різняться. Слід чітко використовувати термінологію, щоб уникнути непорозуміння. Інколи пацієнту необхідно декілька відвідувань клініки, без негайного агресивного втручання, що також може викликати негативну реакцію пацієнтів та/або їх родичів.

Спільні настанови 2013 року виділяють наступні загальні показання до лікування ВМ (Lee V. V. et al., 2013):

- кровотеча як наслідок ураження шкіри або слизових оболонок, що призводить до міжм'язової чи ретроперитонеальної гематоми, гематурії, шлунково-кишкової кровотечі тощо;
- неконтрольований біль;
- ознаки інфікування (болючі розширені вени, набряк, зміни шкіри, виразки з млявим перебігом);
- ураження, що можуть спричинити небезпечні для життя ускладнення (наприклад обструкцію дихальних шляхів), або порушення вітальних функцій (зір, слух, ковтання);
- функціональні порушення, наприклад, статевих органів;
- тяжкі косметичні вади;
- ВМ, що розмішені в ділянках з високим ризиком ускладнень (гемартроз, тромбоемболія);
- ураження, що спричиняють судинно-кістковий синдром (різна довжина кінцівок, пошкодження власне кісток) або деструктивний ангіодиспластичний артрит;
- обструкція венозного відтоку від життєво важливих органів (печінка, мозок);
- гемодинамічні порушення в ділянці, що дрениється ураженими венами;

- рецидивуючі тромбози;
- стійка коагулопатія споживання;
- наявність супутніх ЛМ.

Лікувальні заходи при ВМ включають консервативну терапію, склерозувальну терапію і хірургічне лікування. Медикаментозні препарати використовують в основному для лікування ускладнень.

Консервативні заходи

Для лікування ВМ кінцівок особливе значення має використання компресійного трикотажу. Компресійна терапія має на меті зменшення набряку і больового синдрому, а також запобігання поверхневим тромбофлебітам (Redondo P. et al., 2011). Консервативні заходи включають також гігієну шкіри та спеціальне ортопедичне взуття, що може покращити якість життя пацієнта та зберегти функцію кінцівки. У дітей з істотними видимими деформаціями часто виникає необхідність у психологічній підтримці, яку може забезпечити професійний психолог.

Оскільки більшість ВСМ існують впродовж усього життя, пацієнту та його родині необхідні підтримка та освіта. Окрім особистого спілкування важливо рекомендувати літературу, у якій міститься достовірна інформація стосовно захворювання.

Медикаментозна терапія

На відміну від інфантильних гемангіом, специфічних медикаментів, які могли б покращити перебіг ВМ, на сьогоднішній день не існує. Тому медикаментозну терапію використовують для лікування ускладнень, в основному це прямі антикоагулянти і антибактеріальні препарати.

Антиагреганти, такі як аспірин і тиклопідин, нестероїдні протизапальні препарати не рекомендуються ні для лікування ВМ-асоційованих коагуляційних порушень, ні з метою знеболювання, оскільки клінічний результат відсутній або мінімальний (Martin L. et al., 2009; Rodriguez-Manero M. et al.,

2010). Ретроспективне дослідження доводить ефективність низькомолекулярного гепарину для зменшення болю, спричиненого ЛВЗ, нормалізації коагуляційного профілю, і запобігає прогресуванню тяжкого ЛВЗ у ДВЗ-синдром, особливо у пацієнтів з низьким рівнем фібриногену (Dompmartin A. et al., 2008). Для лікування поширених множинних уражень з інфільтративним ростом застосовують низькомолекулярний гепарин у добовій дозі 100U/кг. Крім того, підвищений рівень D-димерів у пацієнтів з больовим синдромом є додатковим показанням до призначення антикоагулянтної терапії. Середня тривалість лікування складає 20 днів (Dompmartin A. et al., 2008). Оскільки не всі ВМ піддаються радикальному лікуванню, а також в деяких пацієнтів больовий синдром на фоні антикоагулянтної терапії зникає не відразу, мету лікування слід визначити після обстеження і встановлення діагнозу, чітко обговорити з пацієнтом та/або його батьками, перш ніж лікування буде розпочато. Це допоможе уникнути розчарування пацієнта і його батьків, а також сприятиме дотриманню плану лікувальних заходів.

Слід також підкреслити, що у пацієнтів з ВМ можуть розвиватися коагуляційні порушення на тлі виконання навіть мінімально інвазивних маніпуляцій, таких як внутрішньовенна лазерна абляція, склерозувальна терапія з використанням піни, а також на фоні діагностичних інвазивних процедур, наприклад ангіографії (Mazoyer E. et al., 2002).

Поверхневі ВМ та ураження невеликих розмірів є відносними показаннями до призначення антикоагулянтів перед та після виконання інвазивних маніпуляцій. У цієї групи пацієнтів слід враховувати наявність порушень у згортальній системі крові, схильність до гіперкоагуляції в анамнезі, а також ознаки ураження глибоких вен.

Склерозувальна терапія

Склерозувальна терапія є найдавнішим та залишається одним із основних методів лікування венозних мальформацій. Введення склерозувальних препаратів у просвіт змінених су-

дин викликає пошкодження ендотелію, тромбоз і рубцювання (Albanese G., Kondo K. L., 2010). Використання склерозувальної терапії має довгу історію, а перелік речовин, які використовують як склерозанти, є чималим: кип'ячена вода, етиловий спирт та різноманітні його сполуки (Schumacher M. et al., 2011), саліцилат натрію, нітрат срібла, хлорид заліза або цинку (Zhao J. H. et al., 2004).

Речовина, яка потенційно буде використовуватися як склерозант, повинна мати фізичний, хімічний та/або біологічний вплив на тканину-мішень та індукувати контрольовану запальну відповідь (Albanese G., Kondo K. L., 2010). Запалення є результатом пошкодження клітин з проліферацією фіброblastів, що призводить до склеротичних змін тканини. Крім фіброзу, фармакологічний препарат може індукувати виникнення інших процесів, таких як тромбоз, денатурацію білків, дегідратацію клітин внаслідок різниці осмотичного тиску та оклюзію внаслідок полімеризації (Rosenblatt M., 2007). Результатом зазначених процесів є контрольоване порушення біологічні функції тканини-мішені.

Не зважаючи на великий перелік склерозувальних препаратів, у практиці кожної країни використовується лише обмежена їх кількість. В першу чергу це пов'язано з дозвільною системою урядів. До того ж, ідеальна склерозувальна речовина не знайдена, кожна з них має свої переваги і недоліки.

Загалом усі склерозувальні засоби поділяють на три основні групи: гіперосмолярні, хімічні сполуки та детергенти (Dietzek C. L., 2007). Гіперосмолярні розчини є неспецифічними в плані деструкції тканин, викликають пошкодження ендотелію та тромбоцитів в основному за рахунок їх дегідратації. У педіатричній практиці не застосовуються.

Найпоширенішою хімічною сполукою є етиловий спирт, історія використання якого перевищує століття. Проте при використанні етанолу у дітей є небезпека виникнення ускладнень, які пов'язані з підвищенням вмісту препарату в крові внаслідок проникнення його через стінки судини та необхідності використання достатньо високих доз для отримання

терапевтичного ефекту (Dompmartin A. et al, 2010). Негативними наслідками використання етанолу може бути розвиток дихальної недостатності, серцевої аритмії, гіпоглікемії, рабдоміолізу (Mason K. P. et al., 2000).

Для зменшення дифузії етанолу виготовляють його нерозчинні сполуки, зокрема Ethibloc® (Schumacher M. et al., 2008), що являє собою емульсію, виготовлену на основі етанолу та кукурудзяних протеїнів. Механізм його дії пов'язують з механічною оклюзією в результаті внутрішньосудинного фіброзу. У педіатричній практиці не використовується, оскільки існує високий ризик оклюзії неуражених судин через в'язку консистенцію препарату.

Найуніверсальнішими та найбезпечнішими засобами є детергенти. Їх внутрішньосудинний вплив спричиняє розриви поверхневої мембрани клітин; вивільнення білків з поверхні клітин відбувається вже у перші секунди і може тривати протягом хвилин і навіть годин. Унікальною для цього класу сполук є міцелярна структура, що дозволяє збільшувати їх об'єм шляхом утворення піни. Ця піна має такий же терапевтичний вплив при меншій концентрації завдяки збільшенню площі поверхні контакту лікарської речовини з ендотелієм (Yamaki T. et al., 2008). Піну можна приготувати шляхом змішування повітря і детергента, використовуючи 3-просвітний перехідник та два шприци (рис. 3.19).

Співвідношення повітря:рідина складає від 1:3 до 1:5 (Wollmann J. C., 2004). Найвідомішими детергентами є полідоканол і натрію тетрадецилсульфат. Перевагою застосування названих сполук є відсутність болю під час і після ін'єкції, дуже низька частота алергічних реакцій і відсутність гемолізу. Побічною дією натрію тетрадецилсульфату є некрози та виразкування у випадку екстравазації, що, втім, рідко виникає при використанні низьких концентрацій (Zimmet S., 1996, Burrows P. E., 2013). Некротичні зміни можна передбачити наприкінці проведення процедури за зміною кольору шкіри. Недоліком детергентів є потенційна небезпека реканалізації, проте з їх допомогою можна домогтися істотного змен-



А



В



С

Рис. 3.19. Дівчинка Б., ВМ в ділянці чола і верхньої повіки. А – приготування «піни» для склерозу вальної терапії; Б – резекція частини пухлини в ділянці чола спровокувала швидкий ріст в ділянці повіки; С – фото після 4-х курсів склеротерапії тетрадецисульфатом натрію.

шення больового синдрому та зменшення об'єму ВМ (Rabe E., Pannier F., 2013).

Склерозування з використанням піни найчастіше проводять під УЗ-контролем у випадку поверхневих і внутрішньом'язових ВМ, а також у випадку синдрому Кліппеля–Треноне. При великих ураженнях необхідний рентгенологічний контроль. У складних випадках поширених ВМ застосовують комплексний підхід у лікуванні: передопераційне склерозування, емболізацію, згодом – хірургічне видалення. Дискусійним є питання терміну проведення хірургічного втручання. Зазвичай найкраще видаляти ВМ через 6–8 тижнів після

останнього сеансу склеротерапії. Цей період достатній для зникнення набряку та ремоделювання рубця та недостатньо тривалий для реканалізації ВМ.

Перед початком лікування необхідно детально поінформувати батьків стосовно мети склерозувальної терапії. Зазвичай метою лікування є зменшення розмірів та симптомів мальформації (рис. 3.19), а не повне одужання пацієнта (Claudon M. et al., 2001). Крім того, батькам потрібно чітко усвідомити, що потрібні повторні процедури, а також лікування не слід розпочинати у ранньому віці, за винятком рідкісних ускладнених випадків (Glade R.S. et al., 2010).

Судинні мальформації, асоційовані з артеріо-венозними сполученнями, є потенційно небезпечними для склерозувальної терапії, оскільки внутрішньоартеріальна ін'єкція може спричинити некрози великої площі. Слід також враховувати, що вени голови і шиї не мають клапанів, і те, що вени верхніх двох третин обличчя сполучаються безпосередньо з кавернозним синусом через верхню і нижню очні вени. Тому склеротерапія у цих ділянках є потенційно небезпечною.

Венозні мальформації, що супроводжуються больовим синдромом, потребують операційного лікування. Еластична компресія, якщо вона є можливою, зменшує внутрішньосудинний простір і прояви коагулопатії (Dompmartin A. et al., 2008).

У 1985 році Popescu описав техніку лікування судин, які знаходяться всередині гемангіоми. Цей спосіб автор використав у 31 пацієнта з «кавернозними гемангіомами» з добрим результатом (Popescu V., 1985).

Ця методика адаптована для лікування великих ВМ (Jackson I. et al., 2005). Перед введенням склерозувальних засобів у різні відділи ВМ проводили перев'язку судин лігатурами, що не розсмоктуються. Обгунтуванням методики було зменшення небезпечної кровотечі під час видалення ВМ або зменшення васкуляризації як підготовка до операційного втручання. Крім того, після лігування судин домагалися «комірковості» структури, що дозволяло забезпечити більшу кон-

центрацію склерозанта та запобігти його дифузії. Така методика може бути використана у випадку маргінальної вени.

Маргінальна вена як клінічна проблема

Маргінальна вена (МВ) являє собою аномальну поверхневу дренуючу вену нижньої кінцівки, яка проходить по її латеральній поверхні. МВ є залишком ембріональної вени, яка в нормі облітерується у внутрішньоутробному періоді (Lee B. B., 2014).

Розвиток і дозрівання основних вен нижньої кінцівки проходить три стадії (Mattassi R, 2007). Протягом першої стадії формується латеральна/задня малогомілкова вена, по якій відбувається дренування венозної крові від примітивної нижньої кінцівки. Малогомілкова вена є першою ембріональною веною нижньої кінцівки, вона впадає в основну вену.

Впродовж другої фази формується сіднична вена. Примітивна малогомілкова вена утворює дві гілки: передню великогомілкову гілку і сполучну гілку. Передня великогомілкова вена стає основною дренуючою судиною гомілки. Вона, разом з примітивною малогомілковою веною, формують сідничну вену – другу ембріональну вену. Дистальна частина примітивної малогомілкової вени в процесі еволюції дає початок малій підшкірній вені.

Третя стадія: стегнова вена та ембріональна сіднична вена. Сполучна гілка росте медіально від середньої частини сідничної вени, сполучається з новою проксимальною медіальною судиною, яка дає початок стегновій вені, що функціонує як глибока вена нижньої кінцівки після інволюції сідничної вени. Третя ембріональна вена відома як попередник великої підшкірної вени. Впродовж третьої фази, яка завершує процес еволюції, відбувається регрес латеральної вени.

Якщо порушення розвитку відбувається на другій стадії, після народження дитини зберігається ембріональна малогомілкова вена, що має назву маргінальної (крайової) вени. Якщо ембріогенез порушується на третій стадії, сіднична вена зберігається і виконує функцію основної дренуючої вени стегна.

Протяжність МВ залежить від того, на якому терміні ембріонального розвитку відбулися порушення. У легших випадках вона обмежується рівнем гомілки, у складніших – поширюється на стегно і навіть на сідницю, тоді може впадати не в глибокі вени нижньої кінцівки, а безпосередньо у внутрішню клубову вену.

Оскільки ембріогенез МВ відбувається у тісному взаємозв'язку з розвитком глибоких вен нижньої кінцівки, патологія останніх (наприклад, гіпоплазія стегнової вени, аплазія клубової вени) зустрічається у більш ніж третини пацієнтів з МВ. В окремих випадках МВ може відігравати роль основної дренажної вени нижньої кінцівки. Тому перед початком лікування необхідне обстеження глибокої венозної системи. Крім того, для МВ характерні множинні сполучення через перфорантні судини, які часто мають великий діаметр і тонкі стінки, що збільшує ризик лікувальних маніпуляцій. У випадку аплазії глибоких вен описані артеріовенозні сполучення дрібного і середнього діаметра (Loose D. A., 2007).

Характерною особливістю ембріональних вен є відсутність клапанів, тому для МВ характерний виражений рефлюкс крові, і, як наслідок, – висока венозна гіпертензія. Крім того, у стінках ембріональних вен відмічається дефіцит гладком'язових волокон, що є передумовою розвитку тромбоемболічних ускладнень, може спричинити фатальну тромбоемболію легеневої артерії, особливо у пацієнтів з синдромом Кліппеля–Треноне (Johnson J. N. et al., 2010).

МВ можна виявити при клінічному обстеженні пацієнта як поверхневу дренажувачу вену нижньої кінцівки, яка проходить по її латеральній поверхні. Інколи супутні позастовбурові венозні мальформації, капілярні та лімфатичні мальформації, а також надмірна кількість підшкірної клітковини утруднюють візуалізацію МВ. Її можна легко виявити при використанні УЗД в режимі Доплера. Об'єктивним методом діагностики є МРТ. Необхідність у проведенні ангіографії виникає рідко, лише у випадку підозри на наявність артеріовенозних шунтів. Плануючи лікування, обстеження МВ необхідно проводити разом з обстеженням глибоких вен нижньої кінцівки.

Стандартна флебографія у випадку широкої МВ може виявити лише стовбур маргінальної вени, тоді як глибокі вени нижньої кінцівки можуть не заповнитися контрастною речовиною, навіть у випадку їх нормального розвитку. Діагноз аплазії глибоких вен може бути хибним. Тому слід уникати встановлення діагнозу на основі виключно результатів флебографії, її слід доповнити дуплексною сонографією, МРТ.

У пацієнтів з нормальними або помірно гіпоплазованими венами хірургічне лікування МВ дає задовільний результат для покращення гемодинаміки і запобігання тромбоемболії легеневої артерії. Дуже важливим у цій групі є періопераційне призначення атикоагулянтів. У пацієнтів з аплазією глибоких вен МВ виконує роль основної дренажної системи нижньої кінцівки, тому її видалення протипоказане (Mattassi R., Vaghi M., 2007). Якщо втручання на МВ виконується з метою зменшення різниці в довжині кінцівок, його слід провести якомога раніше, щоб зберегти час для спонтанної корекції довжини кінцівок (Weber J., Daffinger N., 2006).

Оцінка результату лікування МВ

Результат лікування можна оцінити ґрунтуючись на об'єктивних критеріях: повне зникнення (100 %), майже повне зникнення (зменшення на 85 % і більше), зменшення на 50 % і більше (Lee V.B. et al., 2015).

Клінічна оцінка може базуватися на покращенні якості життя. Кожен клінічний симптом (біль, дискомфорт, обмеження рухів) необхідно документувати перед початком лікування, разом з прицільним фотографуванням зони ураження. В окремих випадках, коли одужання є сумнівним, метою лікування є зменшення клінічних проявів; необхідно використовувати об'єктивні симптоми, які свідчать про позитивний результат лікування.

За допомогою УЗД можна встановити оклюзію МВ після склерозування, ригідність ураження, які не змінюються під тиском датчика, внутрішньосудинний тромбоз або фіброз, відсутність кровотоку. Необхідно провести порівняння з доопераційними обстеженнями.

Дуплексна УЗД дозволить виявити відсутність рефлюксу після облітерації ембріональних вен.

Найоб'єктивнішу оцінку результатів лікування можна отримати за допомогою МРТ. Обстеження слід виконувати через 6 місяців після проведення склеротерапії, у випадку хірургічного видалення – після зникнення післяопераційного набряку. На МРТ виявляється посилення сигналу в центральній частині. Якщо лікування є ефективним, то можна виявити рубцеву тканину, яка є темною на T1, та істотне зменшення площі ураження. У випадку уражень великої площі обстеження з контрастуванням дозволить встановити ділянки з залишковим кровотоком і оцінити необхідність повторного втручання.

Визначення рівня D-димерів у крові не може бути використано для оцінки ефективності лікування. D-димери є неспецифічним тестом, крім того, їх рівень може підвищуватися після проведення склерозування (Connor D. et al., 2014).

Усі пацієнти та їх батьки повинні бути поінформовані щодо можливих ускладнень у післяопераційному періоді. Потрібно детально описати усі симптоми, які можуть виникати після втручання, особливо ті, які є ознакою можливих ускладнень.

Висновки

ВМ є залишками ембріональних тканин, які ніколи не інволюціонують спонтанно.

Клінічними проблемами периферійних ВМ є біль, прогресуючий перебіг і високий ризик рецидиву.

Перманентне існування, рецидиви і погіршення перебігу з віком є відмінною ознакою усіх периферійних венозних мальформацій.

Основними способами лікування ВМ є компресійний одяг, склерозувальна терапія, хірургічне видалення та поєднання різних методів.

Кожен пацієнт є унікальним і потребує індивідуального підходу.

Впровадження мультидисциплінарного принципу у діагностиці і лікуванні ВМ дозволить забезпечити досягнення оптимального результату.

Перелік літературних джерел

1. Albanese G. Pharmacology of Sclerotherapy / G. Albanese, K. L. Kondo // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2010. – Vol. 27. – P. 391–399.
2. Albanese G. Pharmacology of Sclerotherapy / G. Albanese, K. L. Kondo // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2010. – Vol. 27. – P. 391–399.
3. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor / C. Ballaun, W. Weninger, A. Uthman [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 104(1). – P. 7–10.
4. Behr G. G. Vascular anomalies: hemangiomas and beyond – part 2, slow-flow lesions / G. G. Behr, C. M. Johnson // *Am. J. Roentgenol.* – 2013. – Vol. 200. – P. 423–436.
5. Belov St. Anatomopathological classification of congenital vascular defects / St. Belov // *Seminars in Vascular Surgery.* – 1993. – Vol. 6. – P. 219–224.
6. Belov St. Classification of congenital vascular defects / St. Belov // *Int. Angiol.* – 1990. – Vol. 9. – P. 141–146.
7. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results / B. Berenguer, P. E. Burrows, D. Zurakowski, J. B. Mulliken // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1999. – Vol. 104(1). – P. 1–11.
8. Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p / L. M. Boon, J. B. Mulliken, M. Vikkula [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1994. – Vol. 3(9). – P. 1583–1587.
9. Boon L. M. Pathogenesis of vascular anomalies / L. M. Boon, F. Ballieux, M. Vikkula // *Clin. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 38(1). – P. 7–19.
10. Brouillard P. Genetic causes of vascular malformations / P. Brouillard, M. Vikkula // *Human Molecular Genetics.* – 2007. – Vol. 16, No. 2 – P. R140–R149.
11. Burrows P. E. Endovascular Treatment of Slow-Flow Vascular Malformations / P. E. Burrows // *Tech. Vasc. Interventional Rad.* – 2013. – Vol. 16 – P. 12–21.
12. Claudon M. Diffuse venous malformations of the upper limb: morphologic characterization by MRI and venography / M. Claudon, J. Upton, P. Burrows // *Pediatr Radiol.* – 2001. – Vol. 31(7). – P. 507–514.
13. Infusion of Foam Sclerosants Results in a Distance-dependent Procoagulant Activity, Haemoconcentration and Elevation of D-dimer

Levels / D. Connor, J. E. Joseph, T. Exner [et al.] // *Phlebology*. – 2014. – Vol. 29(10). – P. 677–687.

14. Dasgupta R. ISSVA classification / R. Dasgupta, S. J. Fishman // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2014. – Vol. 23. – P. 158–161.

15. Dasgupta R. Venous malformations / R. Dasgupta, M. Patel // *Seminars in Ped. Surgery*. – 2014. – Vol. 23. – P. 221–226.

16. Dietzek C. L. Sclerotherapy: Introduction to Solutions and Techniques // *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy* / C. L. Dietzek // 2007. – No. 3 – P. 317–324.

17. Domp Martin A. Venous Malformation: update on etiopathogenesis, diagnosis & management / A. Domp Martin, M. Vikkula, L. M. Boon // *Phlebology*. – 2010. – Vol. 25(5). – P. 224–235.

18. Association of Localized Intravascular Coagulopathy with Venous Malformations / A. Domp Martin, A. Acher, P. Thibon [et al.] // *Arch. Dermatol*. – 2008. – Vol. 144(7). – P. 873–877.

19. Domp Martin A. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management / A. Domp Martin, M. Vikkula, L. M. Boon // *Phlebology*. – 2010. – Vol. 25. – P. 224–235.

20. Progesterone receptors identified in vascular malformations of the head and neck / L. J. Duyka, C. Y. Fan, J. M. Coviello-Malle // *Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 2009. – Vol. 141(4). – P. 491–495.

21. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance / S. Eifert, J. L. Villavicencio, T. C. Kao [et al.] // *J. Vasc. Surg*. – 2000. – Vol. 31. – P. 462–471.

22. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have «true» hemangiomas / O. Enjolras, M. Wassef, E. Mazoyer [et al.] // *J. Pediatr*. – 1997. – Vol. 130(4). – P. 631–640.

23. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options / L. M. Fayad, L. Fayad, T. Hazirolan [et al.] // *Skeletal Radiol*. – 2006. – Vol. 35. – P. 127–137.

24. Fishman S. J. Slow-flow vascular malformations / In Mulliken & Young's *Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations* / J. B. Mulliken, P. E. Burrows., S. J. Fishman. – 2-nd ed., Oxford University press, 2013. – P. 562–594.

25. Diagnosis and management of pediatric cervicofacial venous malformations: retrospective review from a vascular anomalies center / R. S. Glade, G. T. Richter, C. A. James [et al.] // *Laryngoscope*. – 2010. – Vol. 20(2). – P. 229–235.

26. Goyal M. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification / M. Goyal, P. A. Causer, D. Armstrong // *Radiology*. – 2002. – Vol. 223(3) – P. 639–644.

27. Percutaneous sclerotherapy of peripheral venous malformations in pediatric patients / F. Gulsen, M. Cantasdemir, S. Solak [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2011. – Vol. 27. – P. 1283–1287.

28. Venous Malformation: Risk of Progression During Childhood and Adolescence / A. H. Hassanein, J. B. Mulliken, S. J. Fishman [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 68 (2). – P. 198–201.

29. Venous malformations of skeletal muscle / K. D. Hein, J. B. Mulliken, H. P. Kozakewich [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2002 – Vol. 110(7). – P. 1625–1635.

30. The use of cryotherapy in the management of intra-oral hemangiomas / T. Huang, K. A. Kim, J. B. Lynch [et al.] // *South Med. J.* – 1972. – Vol. 65(9). – P. 1123–1127.

31. Compartmentalization of Massive Vascular Malformations / I. Jackson, M. Keskin, R. Yavuzer, C. Kell // *Plastic & Reconst Surg.* – 2005. – Vol. 115, No. 1. – P. 10.

32. Pulmonary thromboendarterectomy in Klippel-Trénaunay syndrome / J. N. Johnson, D. J. Driscoll, G. A. Christopher, M. B. McGregor // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 140. – P. e41–43.

33. Vascular Malformation and Hemangiomatosis Syndromes: Spectrum of Imaging Manifestations / M. Khaled, K. M. Elsayes, C. O. Menias [et al.] // *AJR.* – 2008. – Vol. 190 – P. 1291–1299.

34. MRI phenotypes of localized intravascular coagulopathy in venous malformations / K. S. Koo, C. F. Dowd, E. F. Mathes [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2015. – Vol. 45 (11). – P. 1690–1695.

35. Congenital vascular malformations: general diagnostic principles / B. B. Lee, J. Laredo, S. J. Lee [et al.] // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22(6). – P. 253.

36. Lee B. B. Critical issues on the management of congenital vascular malformation / B. B. Lee // *Annals Vasc. Surg.* – 2004. – Vol. 18(3). – P. 380–392.

37. Diagnosis and treatment of venous malformations - Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009 / B. B. Lee, J. Bergan, P. Gloviczki [et al.] // *International Angiology.* – 2009. – Vol. 28(6). – P.434–451.

38. Guideline. Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): Updated-2013 / B. B. Lee, I. Baumgartner, P. Berlien [et al.] // *Int. Angiol.* – 2015. – Vol. 34 (2). – P. 97–149.

39. Lee B. B. Marginal Vein is Not A Simple Varicose Vein: It is A Silent Killer! Review / B. B. Lee // *Damar Cer. Derg.* – 2013. – Vol. 22(1) – P. 4–14.

40. Lee B. B. Marginal vein is not a varicose vein; it is a venous malformation / B. B. Lee // *Veins and Lymphatics.* – 2014. – Vol. 3 (4050). – P. 4–70.

41. Primary Budd-Chiari syndrome: outcome of endovascular management for suprahepatic venous obstruction / B. B. Lee, L. Villavicencio, Y. W. Kim [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 43. – P. 101–110.
42. Terminology and classification of congenital vascular malformations / B. B. Lee, J. Laredo, T. S. Lee [et al.] // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22(6). – P. 249–252.
43. Lee B. B. Venous embryology: the key to understanding anomalous venous conditions / B. B. Lee // *Phlebolympology.* – 2012. – Vol. 19(4). – P. 170–181.
44. Legiehn G. M. Astep-by-step practical approach to imaging diagnosis and interventional radiologic therapy in vascular malformations / G. M. Legiehn, M. K. Heran // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2010. – Vol. 27. – P. 209–231.
45. Legiehn G. M. Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management / G. M. Legiehn, M. K. Heran // *Radiol. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 46. – P. 545–597.
46. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations / N. Limaye, V. Wouters, M. Uebelhoer [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41(1). – P. 118–124.
47. Loose D. A. Combined Treatment of Congenital Vascular Defects: Indications and Tactics / D. A. Loose // *Seminars in Vasc. Surg.* – 1993. – Vol. 64. – P. 260–265.
48. Loose D. A. Surgical management of venous malformations / D. A. Loose // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 2 (6). – P. 276–282.
49. Increased expression of urinary matrix metalloproteinases parallels the extent and activity of vascular anomalies / J. J. Marler, S. J. Fishman, S. M. Kilroy [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116(1). – P. 38–45.
50. Martin L. Chronic localized intravascular coagulation complicating multifocal venous malformations / L. Martin, S. Russell, O. Wargon // *Austral. J. of Dermatol.* – 2009. – Vol. 50 – P. 276–280.
51. Coagulation abnormalities in pediatric and adult patients after sclerotherapy or embolization of vascular anomalies / K. P. Mason, E. J. Neufeld, V. E. Karian [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2001. – Vol. 177. – P. 1359–1363.
52. Serum Ethanol Levels in Children and Adults after Ethanol Embolization or Sclerotherapy for Vascular Anomalies / K. P. Mason, E. Michna, D. Zurakowski [et al.] // *Pediatric Imaging.* – 2000. – Vol. 217 (1). – P. 127–132.
53. Mattassi R. Approach to marginal vein: current issue / R. Mattassi // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22(6). – P. 283–286.
54. Mattassi R. Vascular bone syndrome-angi-osteodystrophy: Current Concept / R. Mattassi, M. Vaghi // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22. – P. 287–290.

55. Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications / J. Mazereeuw-Hautier, S. Syed, R. I. Leisner, J. I. Harper // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 157 – P. 558–562.
56. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach–Merritt syndrome / E. Mazoyer, O. Enjolras, C. Laurian [et al.] // *Clin. Lab. Haematol.* – 2002. – Vol. 24 (4). – P. 243–251.
57. Coagulation disorders in patients with venous malformation of limbs and trunk: a study in 118 patients / E. Mazoyer, O. Enjolras, A. Bisdorff [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144. – P. 861–867.
58. Venous malformations: clinical course and management of vascular birthmark clinic cases / M. Y. McRae, S. Adams, J. Pereira [et al.] // *Australas J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 54. – P. 22–30.
59. Moukaddam H. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors / H. Moukaddam, J. Pollak, A. H. Haims // *Skeletal Radiol.* – 2009. – Vol. 38. – P. 535–547.
60. Vascular malformations as underlying cause of chronic thromboembolism and pulmonary hypertension / C. E. Oduber, V. E. Gerdes, C. M. Van der Horst, P. Bresser // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2009. – Vol. 62. – P. 684–689.
61. Ohtsuka H. Cryosurgery for hemangiomas of the body surface and oral cavity / H. Ohtsuka, N. Shioya, S. Tanaka // *Ann. Plast. Surg.* – 1980. – Vol. 4(6). – P. 462–468.
62. Popescu V. Intratumoral ligation in the management of orofacial cavernous haemangiomas / V. Popescu // *J. of Maxillofacial Surgery.* – 1985. – Vol. 13. – P. 99–107.
63. Rabe E. Sclerotherapy in venous malformation / E. Rabe, F. Pannier // *Phlebology.* – 2013. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 188–191.
64. Angiogenic and prothrombotic markers in extensive slow-flow vascular malformations: implications for antiangiogenic/antithrombotic strategies / P. Redondo, L. Aguado, M. Marquina [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2010. – Vol. 162. – P. 350–356.
65. Redondo P. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb. Part II. Systemic repercussion, diagnosis, and treatment / P. Redondo, L. Aguado, A. Martinez-Cuesta // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 65. – P. 909–293.
66. Rodriguez-Manero M. Pulmonary arterial hypertension in patients with slow-flow vascular malformations (extensive venous malformations or Klippel-Trenaunay syndrome) / M. Rodriguez-Manero, L. Aguado, P. Redondo // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146. – P. 1347–1352.

67. Rosenblatt M. Endovascular management of venous malformations / M. Rosenblatt // *Phlebology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 264–275.
68. Treatment of venous malformations-comparison to lymphatic malformations / M. Schumacher, U. Ernemann, A. Berlis, J. Weber // *Lymphology*. – 2008. – Vol. 41(3). – P. 139–146.
69. Treatment of venous malformations: first experience with a new sclerosing agent--a multicenter study / M. Schumacher, P. Dupuy, J. M. Bartoli [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 80(3). – P. e366–372.
70. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US / I. Trop, J. Dubois, L. Guibaud [et al.] // *Radiology*. – 1999. – Vol. 212(3). – P. 841–845.
71. Upton J. Special considerations in vascular anomalies: operative management of upper extremity lesions / J. Upton, A. Taghinia // *Clin. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 38(1). – P.143–151.
72. Vikkula M. Molecular genetics of vascular malformations / M. Vikkula, L. M.Boon, J. B. Mulliken // *Matrix Biol.* – 2001. – Vol. 20(5-6). – P. 327–335.
73. Waner M. The Role of Surgery in the Management of Congenital Vascular Anomalies / M. Waner, T. Min-Jung // *Tech. Vasc. Interventional Rad.* – 2013. – Vol. 16. – P. 45–50.
74. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136 (1). – P. e203–e215.
75. Weber J. Congenital vascular malformations: the persistence of marginal and embryonal veins / J. Weber, N. Daffinger // *Vasa*. – 2006. – Vol. 35(2). – P. 67–77.
76. Weibel L. Vascular anomalies in children / L. Weibel // *Vasa*. – 2011. – Vol. 40 – P. 439 – 447.
77. Wollmann J. C. The history of sclerosing foams / J. C. Wollmann // *Dermatol. Surg.* – 2004. – Vol. 30. – P. 694–703.
78. Woollard R. H. The development of the principal arterial stems in the forelimb of the pig / R. H. Wollmann. – Carnegie Institution of Washington: Contributions to embryology, Washington, D.C., 1992. – Carnegie Institution. – P. 139–154.
79. Hereditary cutaneomucosal venous malformations are caused by TIE2 mutations with widely variable hyper-phosphorylating effects / V. Wouters, N. Limaye, M. Uebelhoer [et al.] // *European J. of Human Genetics*. – 2010. – Vol. 18. – P. 414–420.
80. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the

treatment of symptomatic venous malformations / T. Yamaki, M. Nozaki, H. Sakurai [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 47. – P. 578–584.

81. Experimental and Clinical Research on Treatment of Vascular Malformations With Retained Copper Needles / G. Yin, J. Zhang, C. Zheng [et al.] // *Annals of Plastic Surgery.* – 2008. – Vol. 60 (2). – P. 204–208.

82. Diagnosis, management, and outcomes of 115 patients with hepatic hemangioma / S. S. Yoon, C. K. Charny, Y. Fong [et al.] // *J. Am. Coll Surg.* – 2003. – Vol. 197(3). – P. 392–402.

83. Zhao J. H. Sclerotherapy of oral and facial venous malformations with use of pingyangmycin and/or sodium morrhuate / J. H. Zhao, W. F. Zhang, Y. F. Zhao // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2004. – Vol. 33(5). – P. 463–466.

84. Zimmet S. Hyaluronidase in the prevention of sclerotherapy-induced extravasation necrosis: a dose-response study / S. Zimmet // *Dermatol. Surg.* – 1996. – Vol. 22 – P. 73–77.

85. Экспрессия факторов роста в эндотелиоцитах при сосудистых мальформациях / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щёголев, О. Д. Мишнёв // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2009. – Т. 147, № 3 – С. 341–345. А

86. Ультраструктурная характеристика периферических артериовенозных и венозных ангиодисплазий / К. А. Павлов, И. А. Чекмарёва, А. И. Щёголев, О. Д. Мишнёв // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2009 – Т. 147, № 4 – С. 463–468.

Розділ 3. Лімфатичні мальформації

Лімфатичні мальформації (ЛМ) включають велику кількість споріднених патологічних станів, можуть виникати самотійно або в комбінації з іншими видами патології судин (Lee B. B., 2011).

Згідно з Гамбурзькою класифікацією (1988 р.) (див. табл. 1.1) виділяють стовбурові форми ЛМ (первинна лімфедема) та позастовбурові форми (лімфангіома, кістозна лімфатична мальформація) (Belov S., 1990). Обидві форми є результатом порушення лімфангіогенезу на різних етапах ембріонального розвитку. В основі пояснень клінічних проявів, лікувальної тактики і прогнозу час виникнення мальфор-

мації є визначальним чинником. Якщо розвиток порушується на ранніх стадіях лімфангіогенезу, виникає позастовбурова форма; у випадку порушення у більш пізніх періодах ангіогенезу виникає стовбурова форма лімфатичної мальформації. Оскільки порушення утворення лімфатичних судин при позастовбурових формах виникає на більш ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку, вони мають більший потенціал еволюціонування. Відповідно, на фоні певних стимулів, таких як травма, хірургічне втручання, гормональні порушення і перебування, вагітність, ці ураження можуть посилити чи відновити свій ріст (Lee B. B., 2010).

В оновленій класифікації ISSVA 2014 року (Wassef M. et al., 2015) стовбурові та позастовбурові форми ЛМ не виділяють. ЛМ поділяють на прості (кістозні), генералізовані, тунельний тип ЛМ, первинну лімфедему (різні види) та є графа «інші» (див. табл. 1.6). Оскільки наука про судинні аномалії динамічно розвивається, стає більш зрозумілим їх походження, періодично з'являються описи нових форм, змінюються погляди на описані раніше, наприклад, ЛМ, в основі яких лежить мутація певних верифікованих генів (Luks V. L. et al., 2015).

Ембріологія, анатомія, фізіологія лімфатичної системи

Розуміння патології лімфатичних судин залежить від розуміння їх нормальної ембріології, анатомії і фізіології. Кровоносна та лімфатична системи є найбільшими циркуляторними системами нашого організму. Тоді як кровоносна система вивчалася докладно, лімфатичній системі приділялося значно менше уваги науковців та лікарів через її ілюзорну морфологію і таємничу патологію (Skandalakis J. E. et al., 2007). Однак серія визначних досліджень останніх років змінила колишню помилкову концепцію, згідно з якою лімфатичну систему вважали другорядною по відношенню до важливішої кровоносною (Choi I. et al., 2012).

Лімфатична система є спеціальною судинною сіткою, яка бере участь в регуляції гомеостазу рідини і імунного захисту.

До складу лімфатичної системи входять лімфатичні судини, лімфатичні вузли і лімфоїдні органи.

Гіпократ (460–377 рр. до н.е.) вперше описав лімфатичні судини, він назвав їх «біла кров», а також запровадив термін «chyle» (від грецького слова «*chylos*», що означає сік). Лімфатична система була схематично зображена грецькими лікарями Герофілом 335 – 280 рр. до н.е.) та Ерасістратом (304 – 250 рр. до н.е.), яких вважають прабатьками анатомії людини, оскільки вони вперше провели систематизоване препарування людських трупів (Chikly B., 1997). Після ери Гіпократа лімфатична система була забута на тривалий час, аж до 1627 року, коли італійський анатом Гаспар Азеллі знову описував лімфатичні судини як «білі і молочні вени» (*venae albae et lacteae*), вивчаючи діафрагму у добре вгодованої собаки (Kanter M. A., 1987).

Клітини-попередники, з яких формується лімфатична система, походять від ембріональних венозних структур. Диференціювання лімфатичних ендотеліальних клітин відбувається під впливом специфічних молекулярних маркерів, які визначають унікальний фенотип цих клітин (Wigle J. T., Harvey N. et al., 2002). Популяція лімфатичних клітин набуває автономії від локальних венозних структур і мігрує у напрямку периферії. Проліферація і міграція лежать в основі формування премордального лімфатичного мішка.

На другому етапі, який проходить в кінці 3-го на початку 4-го місяця внутрішньоутробного розвитку, із премордальних лімфатичних мішечків формуються лімфатичні судини, які розпускаються як бутони і проникають вздовж вен і нервів на периферію. Із премордальних мішечків диференціюються і первинні лімфатичні вузли. Вторинні лімфатичні вузли виникають поза премордальними мішечками із сплетення лімфатичних бруньок (Бенда К. и соавт., 1987).

Лімфатичну транспортну систему поділяють на три категорії (Tretbar L. L., Morgan Ch. L., 2008):

- поверхнева система, яка дренує шкіру і підшкірну клітковину;

- глибока субфасціальна система, яка дренує м'язи, суглоби, синовіальні сумки і кістки;
- вісцеральна система, яка дренує тонкий кишечник, селезінку, печінку, тимус і легені.

Лімфатичних судин немає в аваскулярних структурах, таких як епідерміс, волосся, нігті, хрящі і рогівка, а також в деяких васкуляризованих органах, таких як мозок і сітківка (Skandalakis J. E. et al., 2007).

Кровоносна система є замкнутою циркуляторною системою, у якій кров виштовхується серцем, рухається судинним руслом і знову повертається до серця. На відміну від кровоносної, лімфатична система є лінійною зі сліпим закінченням, у якій тканинна рідина, клітини і великі позаклітинні молекули, що утворюють лімфу, дренуються в початкові лімфатичні капіляри, які беруть свій початок в інтерстиціальній рідині тканин і органів. Лімфатичні судини транспортують лімфу до лімфатичних вузлів і в кінцевому рахунку до шийних вен.

Прелімфатичні тканинні канали є початковою структурою лімфатичної системи. Ці крихітні каналці не містять ендотелію, тому не є істинними судинами, вони скеровують інтерстиціальну рідину до капілярів (Tretbar L. L. et al., 2008).

Лімфатичні капіляри (лімфатичні судини III порядку) не мають клапанів, вкриті одним шаром ендотеліальних клітин, який місцями переривається. Ретикулярні, фіброзні структури кріплять капіляри до навколишніх структур. Таке кріплення відіграє важливу роль у регулюванні руху рідини в просвіт капілярів і навпаки шляхом почергового скорочення і розслаблення. Ці структури забезпечують достатню проникність капілярів для багатої білками інтерстиціальної рідини.

Лімфатичні преколектори (лімфатичні судини II порядку) мають один або більше шарів м'язових клітин, одно- або двостулкові клапани, можуть містити колагенові волокна; вони розсіяні пучками довжиною від 6 до 20 см. Їх основною функцією є забезпечення руху лімфи, а клапани забезпечують рух лімфи лише в одному напрямку – доцентровому.

Лімфатичні колектори (лімфатичні судини I порядку). На цьому рівні колектори представляють основний механізм транспорту лімфи, їх будова нагадує будову кровеносних судин. Інтима вкрита ендотелієм, медіа утворена м'язовими клітинами і колагеновими волокнами, адвентицій містить колагенові волокна, які поширюються на периваскулярні тканини. З'являються *vasa vasora*, дрібні судини, які живлять лімфатичні структури. Лімфатичні судини, що знаходяться між клапанами, називають лімфангіоном. Рясно іннервуючись симпатичними і парасимпатичними нервовими волокнами, лімфангіон формує унікальну м'язову структуру, яка забезпечує спонтанне скорочення.

Іншу унікальну лімфатичну структуру має тонка кишка. Солітарні лімфатичні фолікули розкидані по усій тонкій кишці у вигляді білуватих підвищень розміром з просяне зерно. Групові лімфатичні фолікули (пейєрові бляшки) є лише в клубовій кишці (Привес М. С. и соавт., 1985). Вони розміщуються по протибрижовому краю, мають вигляд плоских продовгуватих бляшок, загальна їх кількість складає 20–30. Пейєрові бляшки являють собою поверхню поділу між продуктами травлення і слизовою оболонкою. Після перетравлення жиру ці субстрати у формі хіломікронів, тобто вільних жирних кислот, холестеролу, фосфоліпідів, ліпопротеїдів абсорбуються в лімфатичні судини, де рідина називається хілос (молоко), оскільки має молочне забарвлення, а лімфатичні судини називають молочними.

Лімфатичні стовбури є найбільшими транспортними структурами лімфатичної системи. У проксимальному напрямку у лімфатичних стовбурах відстань між клапанами збільшується, внутрішня оболонка потовщується, кількість нервових закінчень зростає.

Лімфа по тонких лімфатичних судинах рухається у напрямку від периферії до найближчих лімфатичних вузлів. Від медіальної частини стопи і гомілки поверхневі лімфатичні судини проходять вздовж великої підшкірної вени до вузлів у підколінній ямці і потім до більших поверхневих груп лім-

фатичних вузлів в паховій ділянці. Від латеральної поверхні стопи і гомілки лімфа рухається в напрямку підколінних лімфатичних вузлів. Глибокі лімфатичні судини проходять до глибоких лімфатичних вузлів у підколінній ямці.

Клінічний інтерес становлять лімфатичні судини, які, минаючи пахові лімфатичні вузли, проходять до глибоких клубових вузлів. Цей альтернативний шлях дозволяє перенаправити лімфу в нове русло, якщо одна із систем є неефективною (Tretbar L. L. et al., 2008).

Від тазових і поперекових лімфатичних судин лімфа направляється до *лімфатичної цистерни*, яка є великим лімфатичним колектором, розташованим по передній поверхні першого або другого поперекового хребця. Це місце злиття багатьох лімфатичних каналів, які направляються від нижніх кінцівок і таза та продовжуються у краніальному напрямку як велика грудна протока – фінальний шлях транспорту лімфи до шийних вен. За ходом грудної протоки в неї впадають міжреберні і багато інших проміжних лімфатичних каналів.

Почавшись у черевній порожнині, *грудна протока* проходить в грудну порожнину через аортальний отвір, де зростається з правою ніжкою діафрагми, яка своїм скороченням сприяє просуванню лімфи. У грудній порожнині грудна протока проходить попереду від хребетного стовпа, справа від грудної частини аорти, позаду стравоходу. На рівні дуги аорти вона відхиляється вліво, на рівні VII шийного хребця виходить на шию, утворює дугу і впадає в ліву внутрішню яремну вену або в лівий венозний кут (злиття лівої внутрішньої яремної і підключичної вен).

Лімфатичні вузли. Згідно з описом Сапина М. Р. (Сапин М. Р. и соавт., 2001), лімфатичний вузол вкритий сполучнотканиною капсулою, від якої всередину відходять сполучнотканинні трабекули, які розділяють лімфатичні синуси. У ділянку увігнутої поверхні лімфатичного вузла (воріт) заходять численні аферентні лімфатичні судини, які транспортують лімфу до синусів. Спочатку вона потрапляє в крайовий синус, який знаходиться під капсулою вузла, потім – в синуси кіркової і

мозкової речовин, і, зрештою, в ворітний синус, з якого виходять 1–2 еферентні лімфатичні судини. Через ворота вузла заходять також артерії і нерви, виходять вени. Обмін між лімфою і кров'ю в лімфатичних вузлах експериментально доведений (М. С. Привес и соавт., 1985).

Лімфатичні вузли об'єднують в групи кількістю від 600 до 700, найбільше їх визначається в ділянках шиї і черевної порожнини.

Сторонні тіла, які фільтруються в лімфатичних вузлах, можуть складатися з клітинних уламків, молекул білків, жирів, вірусів, бактерій. Велика концентрація макрофагів, плазматичних клітин, лімфоцитів у вузлах ініціює імунну відповідь, результатом якої є знищення живих мікроорганізмів і руйнування інших шкідливих субстанцій. У лімфатичних вузлах під впливом ретикулоендотеліальних клітин утворюються і дозрівають лімфоцити. У лімфатичних вузлах акумулюється лімфа, приблизно половина якої дренується у венозну систему, транспортуючи також клітини імунного захисту. Незначний тиск на лімфатичні вузли, який здійснюється, наприклад, під час виконання мануального лімфодренажу, стимулює рух лімфи і опосередковано може стимулювати утворення лімфоцитів (Lee V. V. et al., 2013).

Основною функцією лімфатичної системи є підтримання балансу рідини шляхом очищення інтерстиціального простору від надмірного вмісту води, великих молекул, ліпідів, антигенів, імунних клітин та твердих часточок. Велика частка білків плазми проходить через стінку капілярів щодня, та не всі з них потрапляють безпосередньо у циркуляторне русло. Частина їх повертається у просвіт судин через лімфатичну систему (Witte M. H. et al., 2006). У людини вагою 65 кг плазма крові складає 3 л, а інтерстиціальна рідина – 12 л. Щодня продукується 8 – 12 л аферентної лімфи, із яких 4 – 8 л ультрафільтрату абсорбується в лімфатичних вузлах і потрапляє в кров'яне русло. Лімфатичні судини транспортують щодня до 4 л еферентної лімфи в кровоносне русло через шийні вени. Концентрація білків у плазмі,

інтерстиціальній рідині, аферентній та еферентній лімфі складає відповідно 70 г/л, 20–30 г/л, 20–30 г/л і 60 г/л. Цей обмін рідини (включаючи об'єм рідини, який абсорбується в лімфатичних вузлах) досягає 2/3 всієї інтерстиціальної рідини (Levick J. R., 2010).

На відміну від серцево-судинної, лімфатична система є системою з низьким тиском, не має центральної помпи і не є закритою. Поглинання інтерстиціальної рідини починається в первинних лімфатичних судинах. Лімфатичні капіляри нагадують за будовою кровеносні, проте мають проміжки між ендотеліальними клітинами, що забезпечує проходження великих молекул, які не можуть бути поглинуті венозними судинами.

Клапани у просвіті лімфатичних судин сприяють руху лімфи в одному напрямку, який відбувається під впливом зовнішніх пропульсивних сил (Tretbar L. L., 2008). Рух лімфи в одному напрямку забезпечують також спонтанні скорочення лімфатичних судин. Регулярні скорочення стінки лімфатичних судин, в середньому 2 – 4 за хвилину, були виявлені *in vitro*, а також у підшкірних судинах кінцівки у людини (Olszewski W.L., 2011) Групи лімфатичних вузлів періодично переривають транспортні судини. Тут відбувається фільтрація лімфи, а також здійснюються імунологічні процеси.

Кістозні лімфатичні мальформації

Кістозні ЛМ є дефектом лімфатичних структур, що характеризується наявністю кіст різного діаметра, які виникають внаслідок порушення зв'язку лімфатичних судин з венозними. Кісти вистелені плоским ендотелієм, виповнені прозорою або геморагічною (у випадку крововиливу в порожнину) рідиною. Впаданням основних лімфатичних колекторів у шийні вени можна пояснити найчастішу локалізацію ЛМ в ділянці голови і шиї. Іншим великим лімфатичним колектором є лімфатична цистерна, відповідно, ЛМ великих розмірів виникають в заочеревинному просторі.

На відміну від гемангіом, ЛМ існують протягом усього життя, ростуть пропорційно росту пацієнта, не мають тенденції до спонтанної інволюції (Elluru R. G. et al., 2014).

До впровадження сучасних систем класифікації для характеристики кістозних форм лімфатичних мальформацій широко застосовували терміни «капілярна, кістозна, кавернозна лімфангіома» (Belov S., 1990; Tretbar L. L. et al., 2008).

Епідеміологія, етіологія, патогенез кістозних ЛМ

ЛМ вперше описані Wernher у 1843 році (Acevedo J. L. et al., 2008). Частота їх складає від 1 на 6000 до 1 на 16000 живих новонароджених, з частотою госпіталізації 3 випадки на 100000 (Smith R. J., 2004; Perkins J. A. et al., 2010; Churchill et al., 2011). Частка супутніх вад розвитку не більша, ніж у популяції.

Серед 112 обстежених нами дітей з кістозними ЛМ супутні вроджені вади діагностовано у двох пацієнтів (1,8 %), зокрема, в одній дитини виявлено синдром «кленового сиропу» і в одній – гемофілію А.

Стосовно лімфедєми описано певні генетичні мутації, які є причиною їх появи, тоді як тригери виникнення ізольованих кістозних форм ЛМ залишаються невідомими (Richter G. T., Friedman A. B., 2012), випадки успадкування також не задокументовані.

Ще на початку 20 століття класичний анатом Florence Sabin, використовуючи ін'єкції барвників і гістологічне дослідження, запропонував теорію, що лімфатичні судини розвиваються як відгалуження від венозної системи у першому триместрі вагітності, спочатку в ділянці шиї, приблизно на 6,5 тижні внутрішньоутробного розвитку, більш каудально відгалуження відбувається на 7,5 тижні гестації. Починаючи з 10 тижня внутрішньоутробного розвитку утворюються лімфатичні канали (Butler M.G. et al., 2009). У 1980 році Van Der Putte провів серію мікроскопічних досліджень людських ембріонів і підтвердив цю теорію (Van der Putte S. C., van Limborgh J., 1980).

Якщо премордіальний лімфатичний мішок не утворює сполучення з венозним руслом, від якого він походить, лімфатичні судини закінчуються сліпо. Це дає початок формуванню кістозних розширень, які утворюють лімфатичні мальформації. Такий механізм формування описують стосовно ЛМ у шийній, аксилярній ділянках, тобто в місцях утворення великих лімфатичних колекторів та їх впадання у вени (Zadvinskis D. P. et al., 1992). З відокремленням окремих сегментів пов'язують появу периферійних ЛМ. Вони не мають сполучення з нормальними лімфатичними судинами, тому отримали назву «секвестровані сегменти примітивної лімфатичної системи» (Boon L. M., Vikkula M., 2013). Розміри, форма і поширення ЛМ визначаються щільністю і резистентністю тканин, які їх оточують. Наприклад, в аксилярній ділянці та на шиї ЛМ можуть набувати гігантських розмірів з формуванням кіст великого діаметра, тоді як в периферійних ділянках тіла вони оточені більш щільними м'язами та відносно фіксованою шкірою і не мають тенденції до швидкого росту за рахунок збільшення об'єму кіст.

Кісти вистелені одним шаром ендотеліальних клітин, виповнені рідиною, багатою на білок, що має забарвлення від світло-жовтого до темно-коричневого, та оточені дезорганізованими гладком'язовими клітинами і еластичними волокнами (Chen E. Y. et al., 2009). Нерідко виникають аномалії прилеглих вен, венозний компонент практично завжди присутній у лімфатичних мальформаціях великих розмірів.

Клініка кістозних ЛМ

Згідно з опублікованими даними, лише половина ЛМ клінічно проявляється при народженні, до 90 % виявляють протягом перших двох років життя дитини, решта 10 % діагностують у будь-якому віці (Acevedo J. L. et al., 2008). Інколи ЛМ, особливо великих розмірів, можуть бути виявлені пренатально під час скринінгового ультразвукового сканування (Smithers C. J., Fishman S. J., 2010).

Серед 112 дітей з кістозними ЛМ, які обстежені в умовах національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» у період 2011 – 2015 років, пренатально діагностовано у 12 випадках (10,7 %), відразу після народження клінічні прояви виявлено у 49 (43,75 %) дітей, до двох років життя – у 35 (31,25 %). Загалом у 85,7 % пацієнтів симптоми кістозних ЛМ з'явилися до 2-річного віку, в інших 16 дітей (14,3 %) – у різні вікові періоди, зокрема, у віці від 2 до 5 років – у 9 (8,0%), від 5 до 12 років – у 4 (3,6%), старше 12 років – у 3 (2,7%).

Симптоми кістозних ЛМ визначаються їх локалізацією, топографічним співвідношенням з сусідніми органами. Приблизно дві третини ЛМ локалізуються в ділянці голови і шиї (табл. 3.1), зазвичай вони являють собою пухлиноподібні утворення м'якоеластичної консистенції, виповнені рідиною, шкіра над ними переважно не змінена, інколи може мати сиюшне забарвлення.

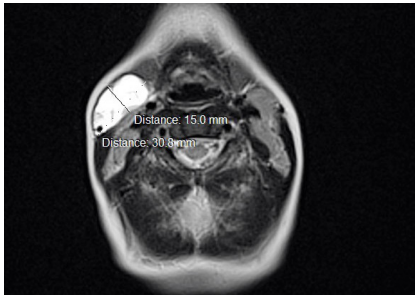
Таблиця 3.1. Локалізація кістозних лімфатичних мальформацій (ЛМ) у 112 дітей, які обстежені в «ОХМАТДИТ» протягом 2011 – 2015 років

Показник	Голова і шия	Шия і середостіння	Грудна клітка	Аксилярна ділянка	Кінцівки	Заочеревинний простір	Множинні ураження (різні анатомічні ділянки)	Всього
Абсолютна кількість	67	14	4	9	9	6	3	112
%	59,8	12,5	3,6	8,0	8,0	5,4	2,7	100

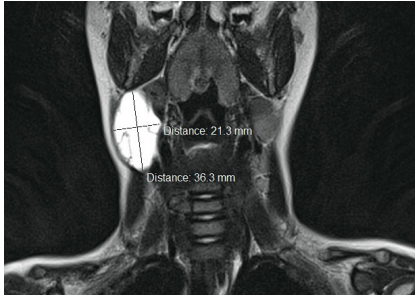
Кістозні ЛМ є надзвичайно різноманітними за розмірами та поширеністю, від окремих, ледь помітних вузлів, які мають чіткі межі (рис. 3.20), до гігантських пухлиноподібних утворень, що дифузно уражають великі ділянки (рис. 3.21, 3.22).



A



B

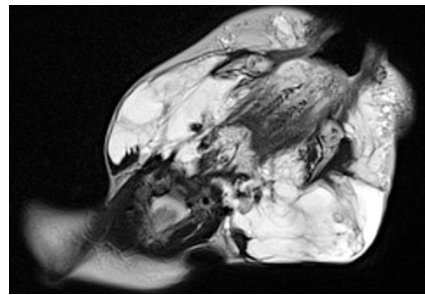


C

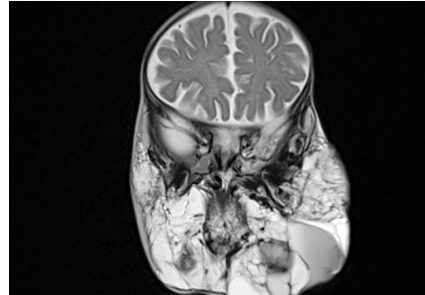
Рис. 3.20. Хлопчик М., 2 роки. Кістозна ЛМ латеральної поверхні шиї справа: А – фото, незначна асиметрія шиї; В – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція, максимальні розміри локального кістозного утворення 30 × 15 мм; С – МРТ в режимі Т2, фронтальна проекція, кістозне утворення з максимальними розмірами 23 × 36 мм.



A



B

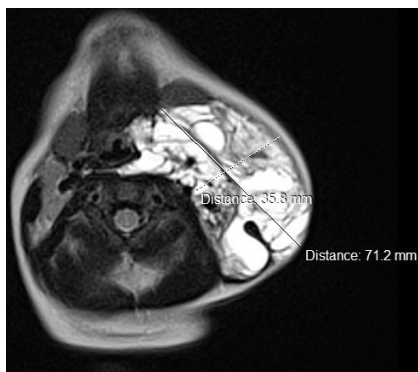


C

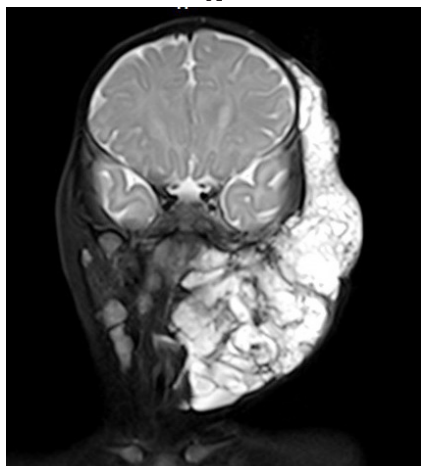
Рис. 3.21. Хлопчик С., 1,5 року, гігантська кістозна ЛМ: А – фото; В – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція, кістозні ЛМ уражають усі м'які тканини нижньої частини обличчя; С – МРТ в режимі Т2, фронтальна проекція, двобічне ураження м'яких тканин обличчя і шиї.



А



В



С

Рис. 3.22. Дівчинка М., 1 рік, кістозна ЛМ лівої половини обличчя і шиї з поширенням у ліву орбіту, ретрофарингеальний простір: А – фото, асиметрія обличчя і шиї за рахунок пухлиноподібного утворення правої половини; В – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція, ураження м'яких тканин лівої половини обличчя; С – МРТ в режимі Т2, фронтальна проекція, поширення ураження від волосистої частини голови до нижньої третини шиї.

При ЛМ може спостерігатися також гіперплазія прилеглих м'яких тканин, кісток, хрящів. ЛМ шиї нерідко уражають гортань, глотку, язик (рис. 3.23), можуть поширюватися в середостіння (рис. 3.24), що призводить до зміщення і компресії дихальних шляхів, стравоходу та спричиняє респіраторні розлади, порушення ковтання.

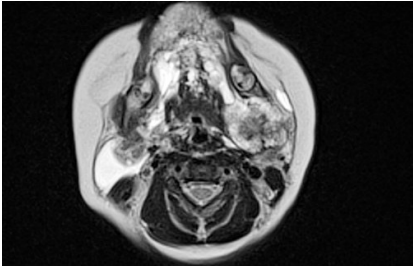
Порушення дихання можуть бути як транзиторними у вигляді стридору, що проявляється зазвичай впродовж перших місяців життя, так і дихальної недостатності, що вимагає трахеостомії, дихальної підтримки.



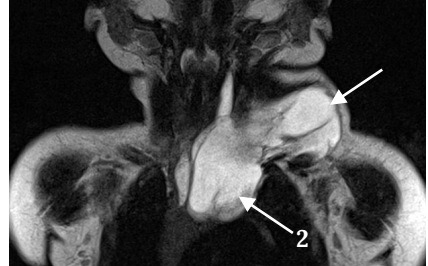
A



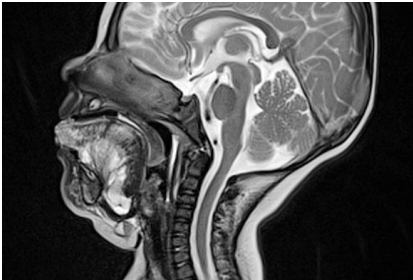
A



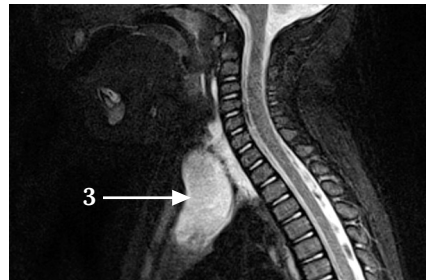
B



B



C



C

Рис. 3.23. Дівчинка Б, 2 роки. Кістозна ЛМ дна порожнини рота, язика: А – фото, макроглісія, лімфатичні фолікули на поверхні язика виповнені геморагічним вмістом, виражений венозний стаз; В – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція, ЛМ дна порожнини рота з двобічним ураженням і поширенням в м'язи язика; С – МРТ в режимі Т2, сагітальна проекція, кісти в ділянці порожнини рота і дифузне розширення лімфатичних судин язика.

Рис. 3.24. Дівчинка С., 1 рік. Кістозна ЛМ бокової і передньої поверхонь шиї з поширенням в середостіння: А – фото, асиметрія шиї, наявність пухлиноподібного утворення по передній та латеральній поверхнях зліва; В – МРТ в режимі Т2, фронтальна проекція, шийний (1) та середостінний (2) компоненти; С – МРТ в режимі Т2, сагітальна проекція, частина кісти знаходиться за грудниною (3).

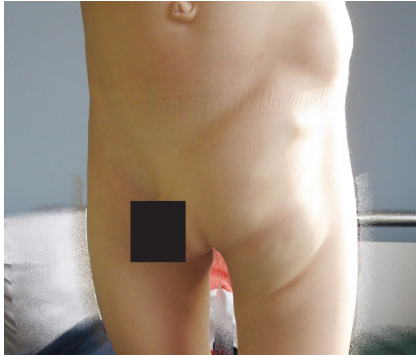
Серед 81 дитини з кістозними ЛМ в ділянці голови і шиї поширення в середостіння виявлено у 14 (17,3 %), транзиторні дихальні розлади у вигляді стридору протягом першого року життя були у 7 (8,6%), трахеостомию виконано у 5 (6,2%) дітей. Усі діти, яким виконана трахеостомія, мали двобічне ураження, поширення процесу у ретрофарингеальний простір і верхнє середостіння (рис. 3.25).

ЛМ заочеревинного простору, черевної порожнини, брижі можуть мати безсимптомний перебіг і бути випадковою знахідкою при обстеженні з іншого приводу, або проявлятися синдромом «пухлини в животі», симптомами стиснення сусідніх органів, наприклад, гідронефроз внаслідок компресії

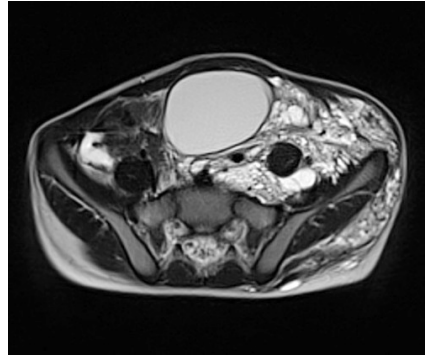


Рис. 3.25. Дівчинка 3., 1 рік. ЛМ голови і шиї великих розмірів, з двобічним ураженням, поширенням у ретрофарингеальний простір, компресією верхніх дихальних шляхів: А – фото, асиметрія обличчя, трахеостома; В – МРТ в режимі Т2, сагітальна проекція; С – коронарна проекція, кістозне утворення великих розмірів з численними перетинками.

сечовода у дитини з великою ЛМ заочеревинного простору (рис. 3.26), дизуричні прояви у дитини з множинними кістозними ЛМ черевної порожнини (рис. 3.27).



А



В



С



Д

Рис. 3.26. Хлопчик С., 4 роки. Кістозна ЛМ великих розмірів черевної стінки, заочеревинного простору, лівого стегна: А – фото – пухлиноподібне утворення в лівій паховій ділянці, у зв'язку з чим був встановлений первинний діагноз «пахова грижа»; В – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція – кістозні ЛМ розташовані в паравезикальній клітковині, м'яких тканинах черевної стінки; С, D – МРТ в режимі Т2, коронарна проекція – значне поширення кістозної ЛМ у тканинах черевної стінки, стегна, заочеревинного простору.

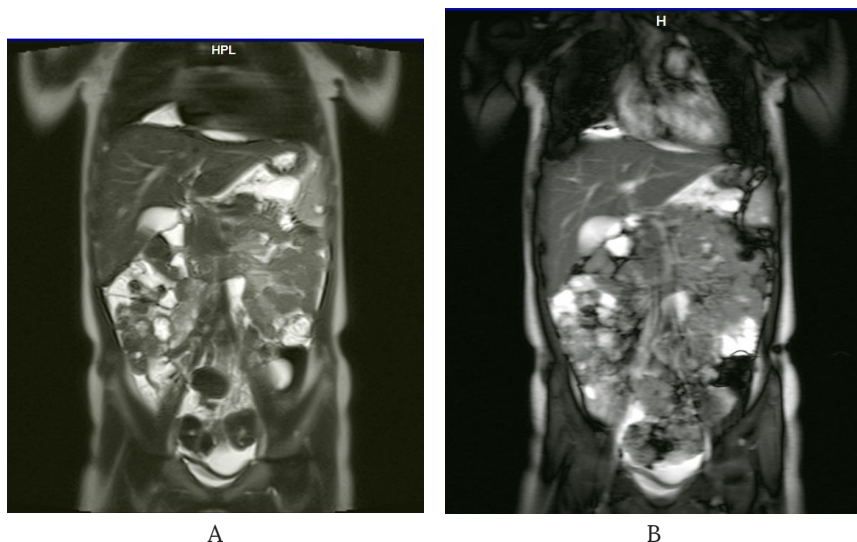


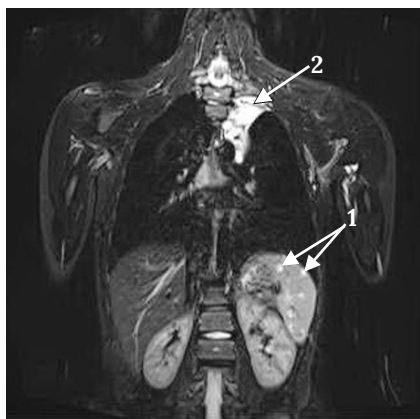
Рис. 3.27. Дівчинка П., 4 роки. МРТ в коронарній проекції: А – режим T2; В – STIR: множинні ЛМ черевної порожнини, що поширюються між листками очеревини, клінічно проявилися дизуричними розладами.

ЛМ селезінки дуже рідко бувають ізольованими, частіше вони поєднуються з ЛМ інших анатомічних ділянок (рис. 3.28), надзвичайно рідко зустрічаються ЛМ печінки і серця (Komatsuda et al., 1999; Ra et al., 2007).

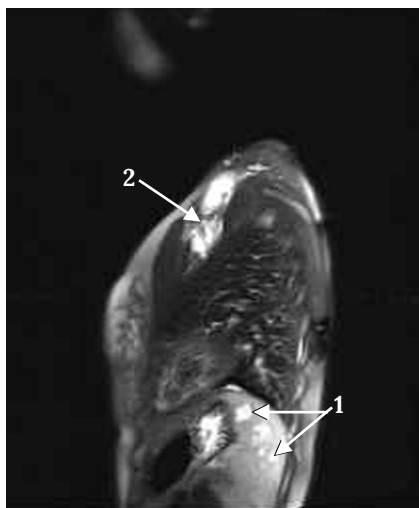
У випадку залучення в процес дерми (*lymphangioma cutis*, *lymphangioma circumscriptum*) на поверхні шкіри виявляють фолікули, виповнені прозорою рідиною, крововиливи у порожнину фолікулів змінюють їх колір на різні відтінки червоного, коричневого (рис. 3.29), можлива локальна лімфорейя (Smithers C. J., Fishman S. J., 2010).

Поширена назва кістозної ЛМ – лімфангіома – передбачала, що вона має проліферативну активність. Проте в подальшому це твердження не знайшло наукового підґрунтя, ПЕТ-КТ не виявляє проліферативної активності в ділянці ЛМ (рис. 3.30).

Збільшення розмірів лімфатичних мальформацій під час інфікування, у пубертатний період, а також після неповного



А



В

Рис. 3.28. Дівчинка Я., 11 років, множинні ЛМ, МРТ в режимі Т2: А – коронарна проекція; В – сагітальна проекція: множинні вогнища в селезінці (1) та верхньому середостінні (2).



Рис. 3.29. Хлопчик С., 1,5 року (фото). Розширена підшкірна венозна сітка, лімфатичні вузлики на шкірі, виповнені прозорим (1) та геморагічним (2) вмістом.

видалення відбувається за рахунок виповнення вже існуючих вроджених аномальних лімфатичних каналів. Проте однозначної відповіді щодо потенційного гіперпластичного росту ЛМ немає. Зокрема, недавні дослідження показують підвищення рівня ангіогенних пептидів і тканинної металопротеїнази у пацієнтів з клінічно активними як судинними пух-

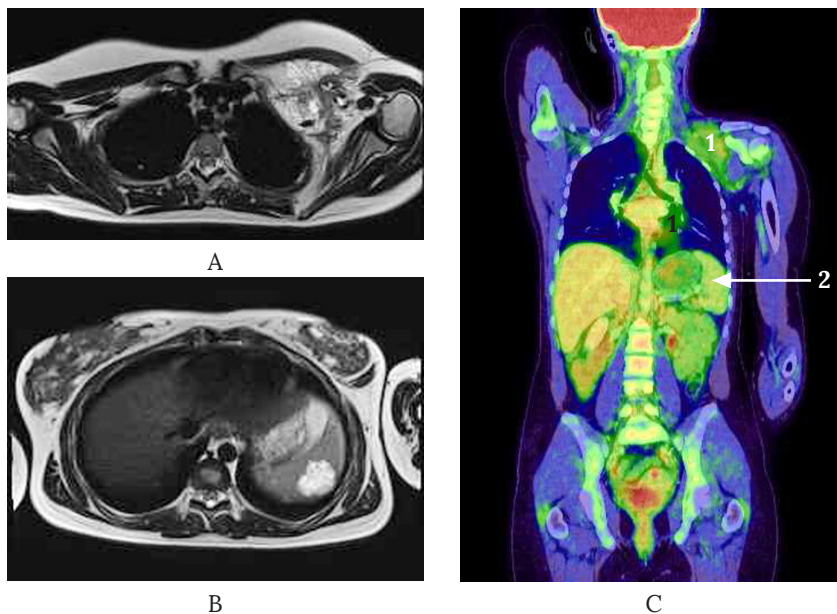


Рис. 3.30. Дівчина П., 15 років. Кістозні ЛМ в лівих над- і підключичній ділянках, селезінці: А – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція – дрібнокістозна ЛМ над- та підключичної, аксиллярної ділянки, деформація грудної клітки; В – МРТ в режимі Т2, вогнища ЛМ в селезінці; С – ПЕТ-КТ всього тіла з контрастним підсиленням, вогнища в ділянці грудної клітки (1) та селезінки (2) не виявляють метаболічної активності.

линами, так і судинними мальформаціями (Marler J. J. et al., 2005). Автори наголошують, що судинні мальформації знаходяться під впливом тригерів ангиогенезу, тому їх ріст потенційно може бути призупинений антиангіогенними засобами.

Діагностика кістозних ЛМ

Все частіше ЛМ діагностують під час пренатального скринінгового ультразвукового дослідження (Marler J. J. et al., 2002). Проте інколи виникають прикрі помилки, які ґрунтуються на особливостях термінології лікарів різних спеціальностей. Термін «кістозна гідрома» використовують у перинатологічній

практиці і літературі для опису лімфатичної аномалії, яка істотно відрізняється від інших лімфатичних мальформацій, що трапляються у педіатричній практиці. Кістозна гідрома плода є накопиченням лімфатичної рідини в результаті порушення розвитку заднього шийного лімфатичного мішка. Вона розташовується чітко по серединній лінії, на відміну від інших ЛМ, для яких серединне розташування не характерне. Найбільше скринінгове дослідження, що включало 15 центрів та 38167 пацієнтів (Malone F. D. et al., 2005) встановило, що лише 17 % випадків пренатально діагностованої кістозної гідроми завершилися народженням здорових дітей (спостереження не менше року). В інших дітей діагностовано хромосомні аномалії (51 %), вади серця та скелета (34 %) тощо. Стосовно ЛМ, хромосомні аномалії та вади розвитку зустрічаються не частіше, ніж загалом в популяції.

Як і при інших формах судинних мальформацій, обстеження пацієнта розпочинають з ультразвукової діагностики. Патогномонічною ознакою лімфатичних мальформацій є наявність гіпо- або анехогенних кіст, виповнених рідинним вмістом з наявністю тонких перетинок (рис. 3.31).

Кровотік у власне кістах відсутній, а у перетинках визначається (Paltiel H. J. et al., 2000). Проте ці ознаки не властиві дрібнокістозним формам лімфатичних мальформацій, які, внаслідок наявності множинних перетинок, візуалізуються як гіперехогенні структури (Dubois J., Alison M., 2010), у яких також може визначатися кровотік (рис. 3.32).

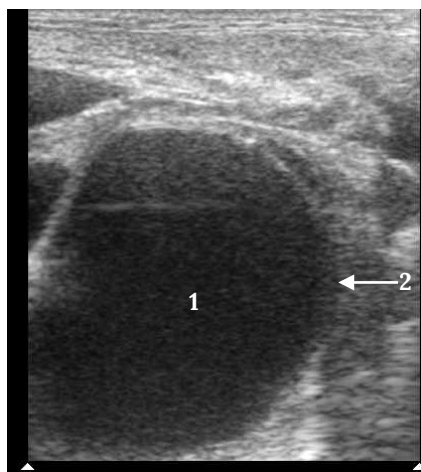
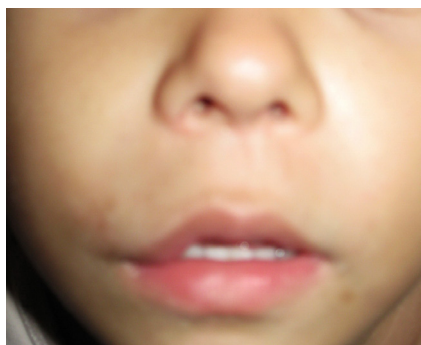
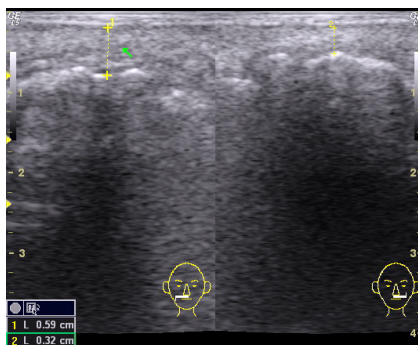


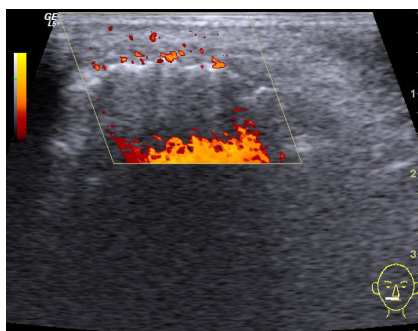
Рис. 3.31. УЗД в режимі сірої шкали, макрокістозна ЛМ. Кісти виповнені анехогенним вмістом (1), з тонкими перетинками (2).



А



В



С

Рис. 3.32. Хлопчик Т., 7 років. Дрібнокістозна ЛМ у ділянці верхньої губи: А - фото - асиметрія обличчя за рахунок потовщення верхньої губи; В - УЗД в режимі сірої шкали, визначається гіперехогенна структура тканин без порожнин; С - УЗД в режимі КДС, поодинокі кровоносні судини.

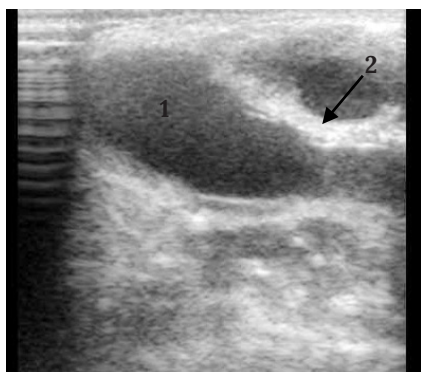


Рис. 3.33. Кістозна ЛМ з ознаками запалення, УЗД в режимі сірої шкали. Дисперсний вміст кісти (1), потовщені перетинки (2).

У випадку крововиливу у порожнину кісти та запалення ЛМ змінюється її ехогенна структура (рис. 3.33).

Проте навіть для досвідченого фахівця диференційний діагноз з венозними мальформаціями не завжди простий. Крім того, можливості вимірювання розмірів ЛМ за допомогою УЗД обмежені, що пояснюється наявністю нерівних меж, сусідніх повітровмісних органів, що

обмежує проникнення ультразвукового сигналу, а також великими розмірами, коли неможливо візуалізувати цілісне ураження під час одного сканування (Trop I. et al., 1999).

МРТ є неінвазивним та інформативним способом діагностики судинних мальформацій, який базується на визначенні часточкових структур, ділянках сигнальних порожнеч та гемодинамічних характеристиках (Moukaddam H. et al., 2009). МРТ візуалізація у режимах T1 і T2 є «золотим стандартом» діагностики ЛМ (Konez O., Burrows P.E., 2002). Кісти, виповнені рідиною з високим вмістом білка, ніби «сяють» в режимі T2, а в режимі T1 мають темне забарвлення (рис. 3.34).

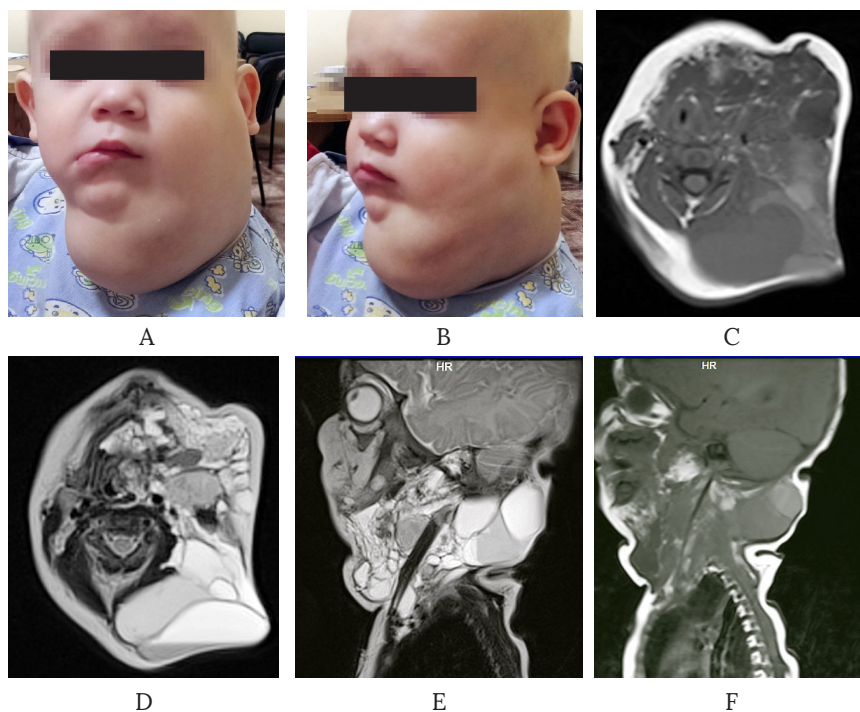


Рис. 3.34. Хлопчик К., 1 рік. Кістозна ЛМ голови і шії: А, В – фото, визначається пухлиноподібне утворення, шкірні покриви не змінені; С – МРТ в аксіальній проекції, режим T1; D – МРТ в аксіальній проекції, режим T2; E – МРТ в сагітальній проекції, режим T1; F – МРТ в сагітальній проекції, режим T2.

Також МРТ дає можливість визначити структуру новоутворення, розміри кіст, товщину перетинок та умовне співвідношення їх з рідиною, виміряти поширеність, визначити топографічне відношення до навколишніх тканин, оскільки чітко визначається межа між нормальними і патологічно зміненими м'якотканинними структурами (рис. 3.35).

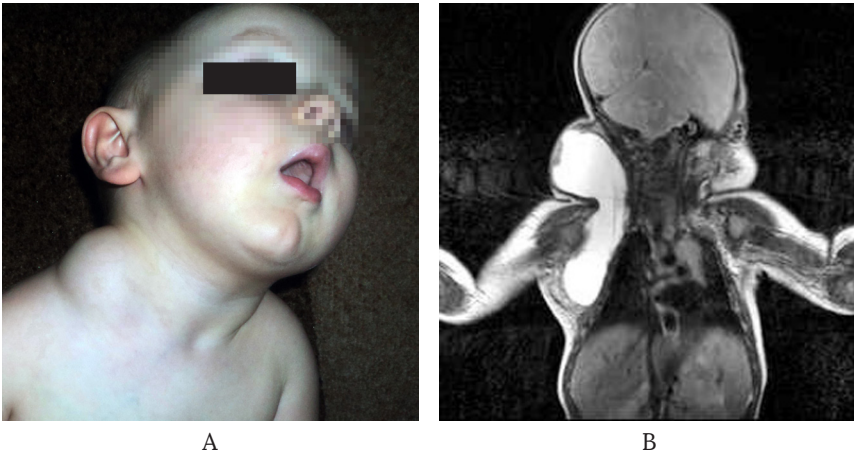


Рис. 3.35. Хлопчик Л., 10 місяців: А – фото, визначається пухлиноподібне утворення невеликих розмірів в надключичній ділянці справа; В – МРТ в режимі Т2, коронарна проекція – кістозна ЛМ великих розмірів поширюється в аксиллярну ділянку, на поверхню грудної стінки, деформує грудну клітку.

За результатами МРТ ЛМ класифікують відповідно до розміру кіст, які їх утворюють (Smith M. C. et al.; 2009; Khunger N., 2010): макрокістозні (утворені кістами, об'єм яких перевищує 2 см^3), мікрокістозні (утворені кістами, об'ємом менше 2 см^3), та змішані, у яких мікрокістозний компонент перевищує 50 %. Розміри кіст є умовними, проте такий поділ має практичне значення. Кісти, які можуть бути успішно пунктовані та, відповідно, у їх просвіт можна безпечно ввести лікарський засіб, є прогностично більш сприятливими, оскільки краще піддаються лікуванню.

Більшість макрокістозних ЛМ є мультилокулярними структурами, утвореними численними кістами різних розмірів. У ділянці шиї вони частіше розміщуються нижче рівня під'язикової кістки (De Serres L. M. et al., 1995), у проекції переднього або заднього латерального трикутника шиї (рис. 3.36).

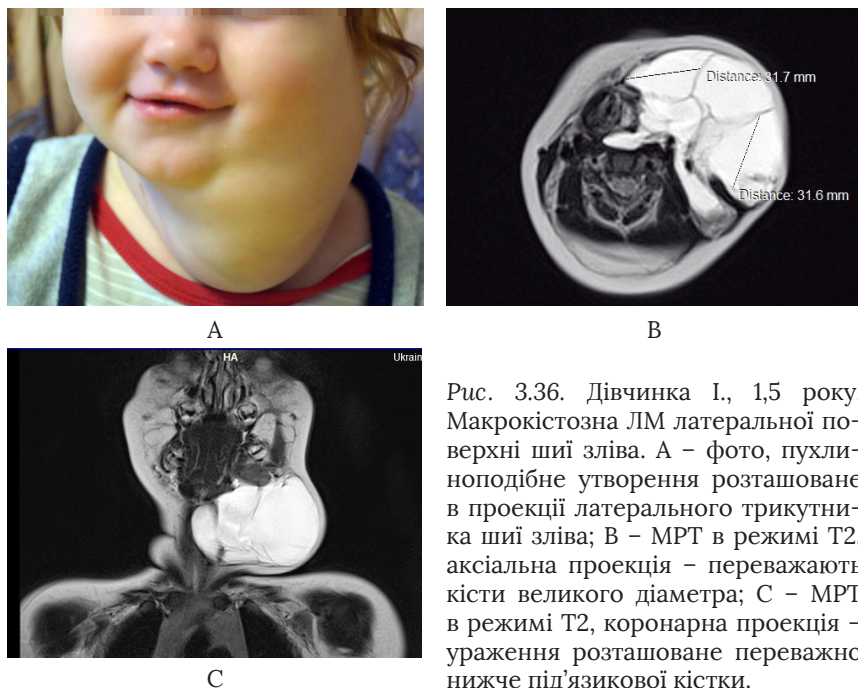


Рис. 3.36. Дівчинка І, 15 року. Макрокістозна ЛМ латеральної поверхні шиї зліва. А – фото, пухлинноподібне утворення розташоване в проекції латерального трикутника шиї зліва; В – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція – переважають кісти великого діаметра; С – МРТ в режимі Т2, коронарна проекція – ураження розташоване переважно нижче під'язикової кістки.

Мікрокістозні ЛМ представлені крихітними кістами, які виповнені прозорою рідиною, інфільтрують підшкірну клітковину і м'язи, вони частіше розташовуються вище рівня під'язикової кістки, уражають ротову порожнину, ротоглотку (рис. 3.37), язик, підщелепну, привушну, слинні залози (Elluru R. G. et al., 2014).

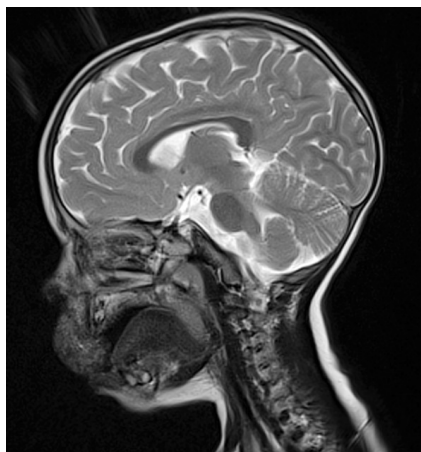
Ці ураження є достатньо щільними і можуть спричинити індуративний набряк.



А



В



С

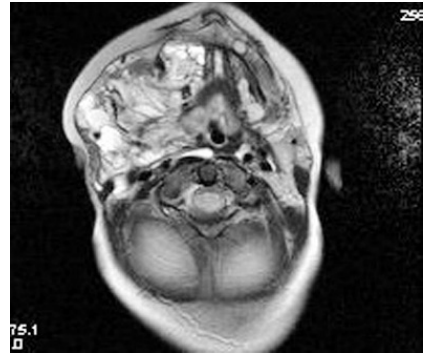
Рис. 3.37. Хлопчик Г., 2 роки. Дрібнокістозна ЛМ у ділянці верхньої губи і щоки: А – фото, асиметрія обличчя, неповне закривання рота, слинотеча; В – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція – ураження усіх шарів м'яких тканин верхньої губи кістами мінімального діаметра, відсутність порожнин; С – МРТ в режимі Т2, фронтальна проекція, дифузне ураження верхньої губи, піднебіння.

ЛМ називають змішаними, якщо мікрокістозний компонент складає понад 50 % (рис. 3.38).

De Serres et al. (1995) опублікували стадійну систему класифікації лімфатичних мальформацій (табл. 3.2), за якою автори передбачають результати хірургічного лікування, ґрунтуючись на локалізації і поширеності ураження.



А



В



С

Рис. 3.38. Хлопчик Ш., 3 роки. Змішана (макро- і мікрокістозна) ЛМ в ділянці голови і шиї: А – фото, асиметрія обличчя і шиї помірна; В – МРТ в режимі Т2, аксіальна проекція; С – МРТ в режимі Т2, коронарна проекція. Внаслідок великої кількості перетинок великі кісти не виділяються, переважають дрібнокістозні ураження.

Таблиця 3.2. Клінічні стадії ЛМ (класифікація), de Serres et al., 1995

Клінічна стадія	Анатомічна ділянка
1	2
I	Одностороння підпід'язикова
II	Одностороння надпід'язикова
III	Одностороння над- підпід'язикова
IV	Двостороння надпід'язикова

1	2
V	Двостороння над-підпід'язикова
VI	Двостороння підпід'язикова
±RP	Поширення ретрофарингеально
±M	Поширення в середостіння

У цьому повідомленні вказано, що інфрагіоїдна локалізація і одностороннє ураження мають найкращий прогноз в плані радикального видалення. Автори вказують на численні ускладнення, зокрема пошкодження черепномозкових нервів, порушення прохідності дихальних шляхів, незадовільні косметичні результати. Частота ускладнень збільшується від 17 % у пацієнтів з I стадією до 100 % у дітей з ЛМ V стадії.

Існують думки, що для встановлення діагнозу ЛМ достатньо фізикального обстеження (Сох J. A. et al., 2014; Исаков И. Ф. и др., 2011), хоча ми вважаємо це твердження хибним, оскільки візуально може визначатися лише незначна частка патологічного вогнища і ми бачимо лише верхівку айсберга (рис. 3.39, 3.40).

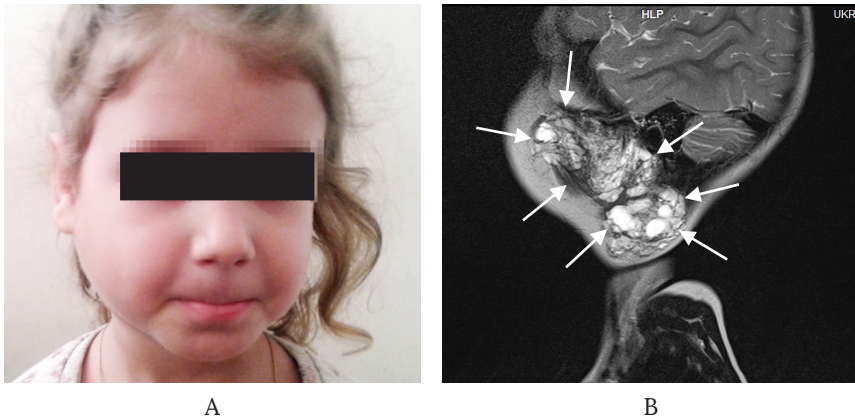


Рис. 3.39. Дівчинка Т., 4 роки, ЛМ голови: А – фото, незначна асиметрія обличчя; В – МРТ в режимі T2, сагітальна проекція – значна площа ураження з поширенням у крилопіднебінну ямку.

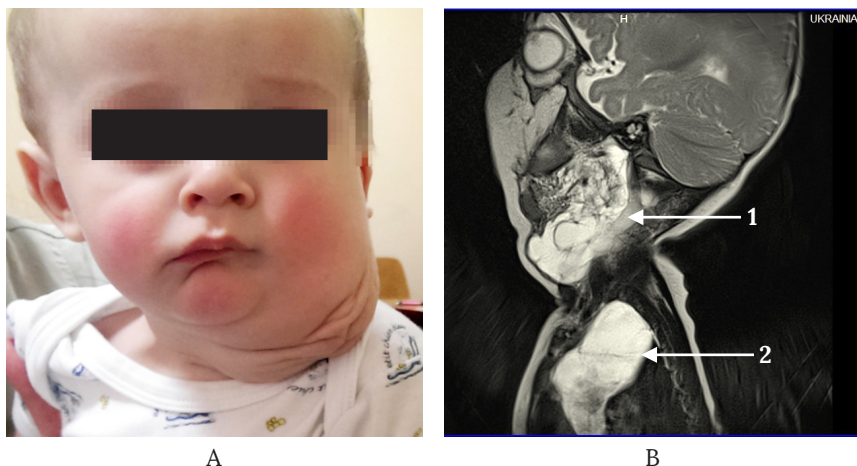
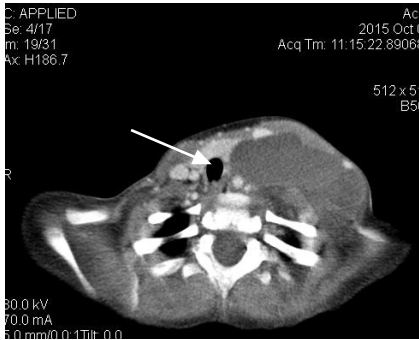


Рис. 3.40. Хлопчик Ш., 11 місяців. ЛВ голови, шиї і середостіння: А – фото, пухлиноподібне утворення в ділянці шиї; В – МРТ в сагітальній проекції, режим Т2 – ураження шиї, обличчя (1) та середостіння (2).

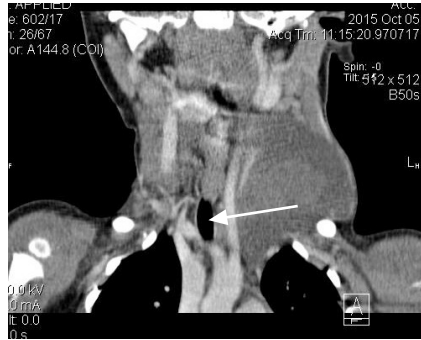
Тому усім пацієнтам для встановлення діагнозу перед початком лікування необхідне ультразвукове обстеження, більшої з них доцільно виконати МРТ.

КТ з контрастуванням не настільки інформативне для діагностики ЛМ, оскільки кістозні утворення не накопичують контраст, а також немає чіткого диференціювання м'яких тканин, складно визначити істинний розмір кіст. Проте для виконання КТ немає необхідності в седації пацієнта, що робить цей метод цінним для невідкладної діагностики ускладнених ЛМ, особливо з компресією дихальних шляхів (рис. 3.41).

При гістологічному дослідженні кістозних ЛМ виявляють судинні простори, виповнені еозинофільною, багатою на білок рідиною. Стінки лімфатичних каналів вистелені однорядним плоским епітелієм. Стінки судин мають нерівномірну товщину, містять патологічні гладком'язові волокна (Kozakevich H. P. and Mulliken J. B., 2013). Характерне скупчення лімфоцитів у сполучній тканині.



А



В

Рис. 3.41. Хлопчик Н., 1,5 року. КТ ділянки шиї і середостіння: А – аксіальна проекція; В – коронарна проекція. Зміщення трахеї без звуження просвіту верхніх дихальних шляхів.

Ускладнення кістозних ЛМ

Особливістю ЛМ є високий ризик їх інфікування, що може проявлятися місцевим або системним запаленням. Аналогічним чином, будь-яке гнійно-запальне ураження, незалежно від локалізації, а також вірусна інфекція, можуть спричинити запальні зміни ЛМ, які клінічно проявляються збільшенням їх розміру і напруженням м'яких тканин (рис. 3.42).



А



В

Рис. 3.42. А – Хлопчик О., 2 роки, фото. Кістозна ЛМ з ознаками запалення (напруження, гіперемія шкіри в ділянці ЛМ); В – Дівчинка П., 1,5 року, кістозна ЛМ правої аксиллярної ділянки з ознаками запалення.

При ультразвуковому скануванні виявляють запалену кісту, вивовнену неоднорідним дисперсним вмістом, можливо з домішками фібрину. ЛМ властиве швидке поширення запального процесу, що зумовлено їх будовою, тому ризик септичних ускладнень є високим. Адекватна антибактеріальна терапія у випадку запалення ЛМ є вкрай необхідною (Elluru R. G., Azizkhan R. G., 2006; Hochman M. et al., 2011).

На фоні аномально змінених вен найменша травма може спричинити крововилив в порожнину кісти, що клінічно проявляється її раптовим збільшенням без ознак запалення. Мінімальний травмуючий чинник, який не завжди може бути встановлений при розпитуванні дитини і батьків, раптова поява пухлиноподібного утворення можуть бути підставою для помилкового діагнозу (рис. 3.43).

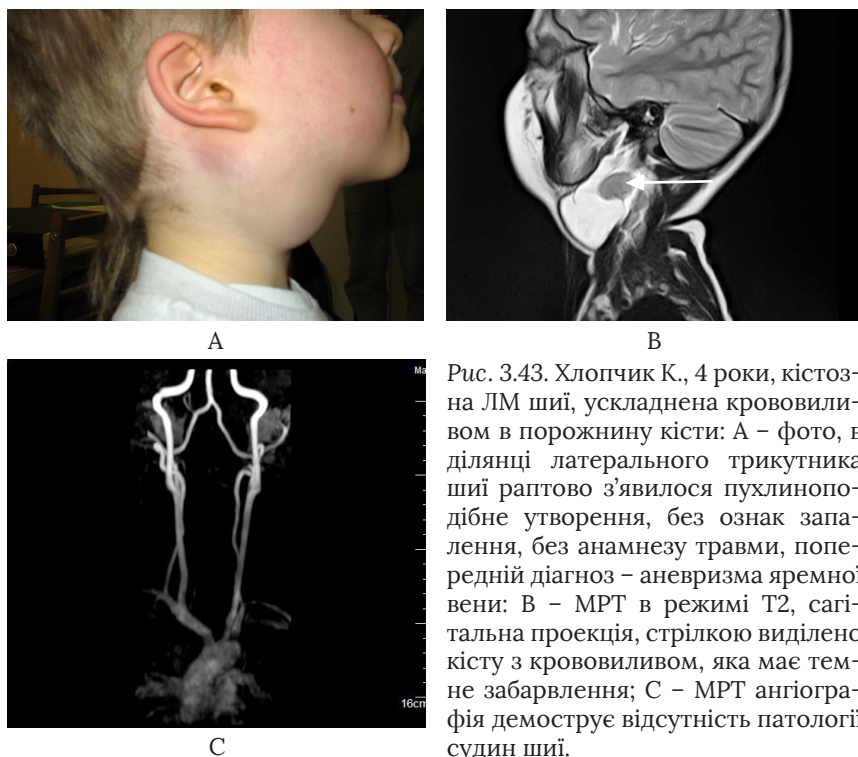


Рис. 3.43. Хлопчик К., 4 роки, кістозна ЛМ шії, ускладнена крововиливом в порожнину кісти: А – фото, в ділянці латерального трикутника шії раптово з'явилося пухлиноподібне утворення, без ознак запалення, без анамнезу травми, попередній діагноз – аневризма яремної вени; В – МРТ в режимі T2, сагітальна проекція, стрілкою виділено кісту з крововиливом, яка має темне забарвлення; С – МРТ ангиографія демонструє відсутність патології судин шії.

Інші ускладнення ЛМ пов'язані з їх локалізацією. Однією з найскладніших і потенційно небезпечних ділянок є орбіта. Інтраорбітальні і періорбітальні ЛМ спричиняють екзофтальм і різноманітні розлади зору (функціональну амбліопію, аномалії рефракції, астигматизм, косоокість). Раптовий екзофтальм описують автори у 45 % із групи 42 пацієнтів з ЛМ в ділянці орбіти (Greene A. K., Burrows P. E. et al., 2005). Втрата зору може виникнути у випадку крововиливу в порожнину орбіти і компресії зорового нерва.

ЛМ в ділянці шиї, дна порожнини рота, заглоткового простору в результаті компресії верхніх дихальних шляхів можуть стати причиною дихальних розладів, значно рідше зустрічаються прояви дисфагії і виникає потреба у зондовому годуванні.

Ураження язика – типове для ЛМ дна порожнини рота. Венозний застій у венах язика викликає зміну його забарвлення, схильність до травматизації є причиною частих незначних кровотеч, також нерідко виникають стоматит, гінгівіт. ЛМ великих розмірів ускладнюються анемією, коагулопатією.

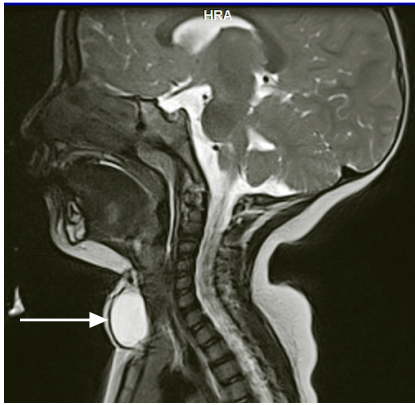
Диференційний діагноз

ЛМ в ділянці шиї необхідно диференціювати від кістозної тератоми, кіст шиї (рис. 3.44), а також від злоякісних пухлинних новоутворень.

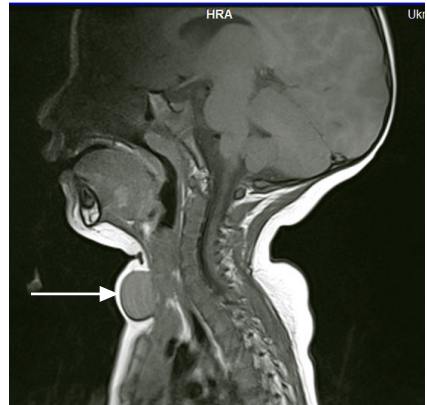
МРТ виявляє мультікістозне новоутворення. Для кістозної тератоми характерні більш товсті, ніж при ЛМ, перетинки, які розділяють кісти, виражена капсула (рис. 3.45), можна також виявити включення кальцинатів, аномальні артерії у товщі тератоми.

ЛМ порожнин (грудної, черевної) слід диференціювати з патологічними станами, при яких виявляють порожнинні утворення, виповнені білкововмісною рідиною.

Діагноз ЛМ середостіння за результати МРТ доопераційно помилково встановлено у дитини з подвоєнням стравоходу (рис. 3.46). Діагноз підтверджено гістологічним дослідженням.

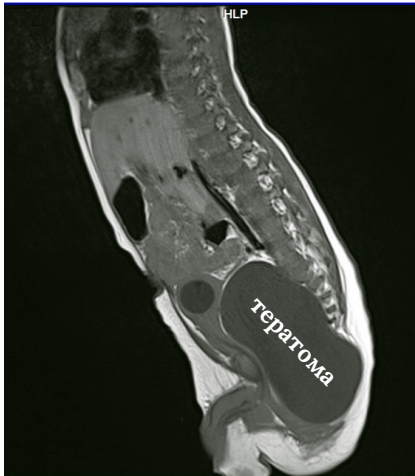


A

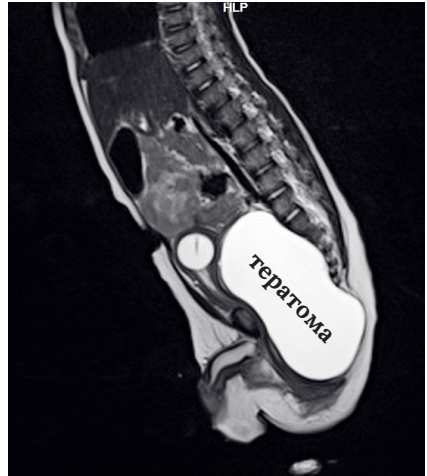


B

Рис. 3.44. Дівчинка Б., 9 місяців, брахіогенна кіста ший. МРТ, сагітальна проекція (А – режим Т2, В – режим Т1) – солітарне кістозне утворення в ділянці ший, з вираженою капсулою, без внутрішніх перетинок.



A

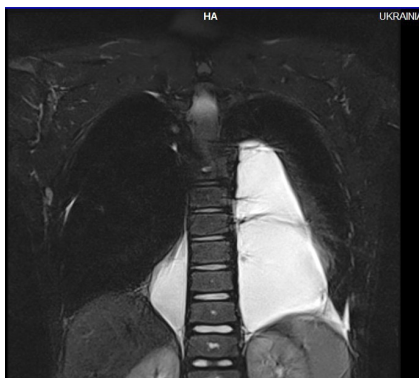


B

Рис. 3.45. Хлопчик Б., 9 місяців, кістозна крижово-куприкова тератома, внутрішня локалізація (діагноз підтверджено гістологічно): А – МРТ в режимі Т1; В – МРТ в режимі Т2, сагітальна проекція. Солітарне кістозне утворення, з капсулою, без внутрішніх перетинок.



A



B

Рис. 3.46. Хлопчик К., 8 років. Подвоєння стравоходу. МРТ в режимі T2: А – сагітальна проекція; В – коронарна проекція. Кістозне утворення в задньому середостінні, більше зліва.

Кістозне подвоєння шлунка (рис. 3.47) відрізняється від ЛМ наявністю солітарної кісти та вираженою капсулою, термінальний гідронефроз та мегауретер (рис. 3.48) діагностували на основі локалізації в типовому місці лівої нирки, відсутності паренхіми нирки, наявності вираженої капсули та відсутності тонких внутрішніх перегородок.

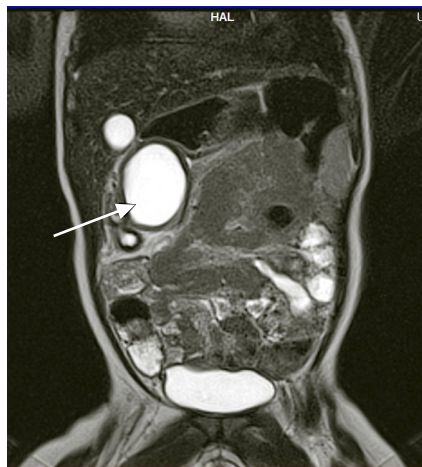
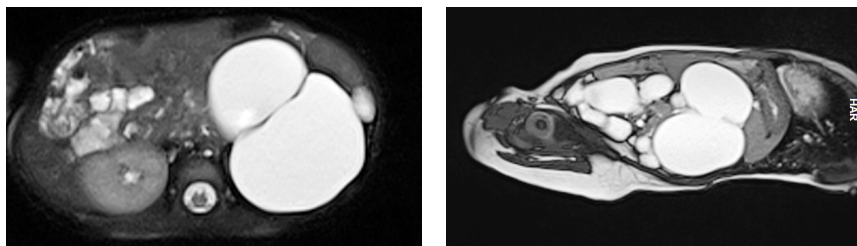


Рис. 3.47. Дівчинка В., кістозне подвоєння шлунка. МРТ в режимі T2, кістозне утворення в правій половині черевної порожнини, з вираженою капсулою, солітарною порожниною.

Представлені МРТ знімки пацієнтів нашої клініки, які були направлені з діагнозом «лімфангіома», оперовані; зазначені діагнози підтверджено гістологічно.

Також кістозні лімфатичні мальформації необхідно диференціювати зі злоякісними пухлинами, нейрофіброматозом. В останньому



А

В

Рис. 3.48. Дівчинка Г., 8 місяців. Лівобічний термінальний гідронефроз, мегауретер. МРТ в режимі Т2: А – аксіальна проекція; В – сагітальна проекція. Кістозне утворення локалізується в проекції лівої нирки і сечовода.

випадку внаслідок великої кількості венозних судин в пухлиноподібних утвореннях МРТ картина може нагадувати судинну мальформацію.

Лікування кістозних ЛМ

Єдиного стандартизованого підходу до лікування кістозних форм ЛМ не існує. У найновішому системному огляді літератури, який включає 1205 пацієнтів і 41 статтю (Adams M. T., Saltzman B. et al., 2012) відмічено, що найчастіше автори наводять результати лікування з використанням склерозувальних середників (41 %), дещо рідше – лише хірургічного видалення (39 %) або хірургічного видалення у комбінації з іншими маніпуляціями (20 %).

З огляду на різноманітність локалізації, клінічних проявів, ризику ускладнень, необхідний індивідуальний підхід у кожному клінічному випадку, зважене використання як більш консервативного підходу, так і хірургічного втручання. Важливим є не лише вибір способу лікування, для досягнення найкращого результату потрібно також визначити оптимальний термін проведення втручання.

Хоча хірургічне видалення супроводжується ускладненнями у 12 – 33 % та рецидивами у 15 – 53 %, цей метод не втрачає свого значення у лікуванні ЛМ (Rautio, 2004). Плануючи

хірургічну лікувальну тактику необхідно враховувати високий ризик рецидиву. Рецидиви зазвичай є результатом неввірно спланованого лікування, часто виникають після неповної резекції, яка провокує швидкий ріст мальформації (Lee B. V., 2004) (рис. 3.49, 3.50).

Більшість ЛМ є ізольованими ураженнями, які не загрожують життю дитини. Тому доцільно уникати хірургічного видалення чи застосування склерозувальних препаратів у дітей раннього віку, оскільки ЛМ зазвичай локалізуються біля життєво важливих органів і анатомічних структур і втручання може загрозувати порушенням вітальних функцій, зокрема дихання, зору, слуху, ковтання. Крім того, раннє втручання може супроводжуватися такими ускладненнями як лімфо-



А

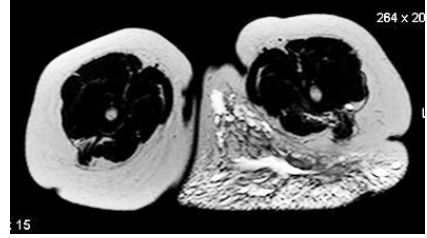


В

Рис. 3.49. Хлопчик Т., 11 місяців. Кістозна ЛМ грудної стінки, рецидив через 10 днів після хірургічного видалення: А – фото через 2 тижні після операції; В – МРТ в режимі Т2, сагітальна проекція, виконане через 2 місяці після операції (до операції МРТ не виконувалось) – ЛМ поширюється у підключичну ділянку (стрілка).



A



B



C

Рис. 3.50. Дівчинка Н., 3 роки, кістозна ЛМ великих розмірів з ураженням поперекової, сідничної ділянок, малого таза, нижньої кінцівки, часткове видалення кіст в сідничній ділянці у віці 7 місяців: А – фото, келоїдний деформуючий післяопераційний рубець, лімфатичні вузлики в товщі рубця; В – МТР в режимі Т2, аксіальна проекція, інфільтративне ураження усієї товщі шкіри, підшкірної клітковини; С–МРТ у коронарній проекції, ураження поширюється від попереково-крижової ділянки до нижньої третини стегна.

рея, кровотеча (ЛМ нерідко мають венозний компонент), ушкодження нервів (рис. 3.51) або рецидивними інфекціями (Lee V. B., Kim Y. W. et al., 2005). Раннє втручання застосовують лише у випадку симптомних ЛМ, що проявляються тяжкими деформаціями і функціональними розладами.

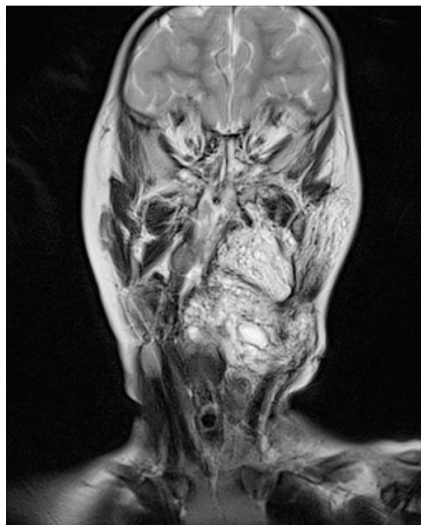
Радикальне лікування потрібно відкладати до віку дитини, коли толерантність до лікування зросте. Термін початку лікування в літературі коливається від 6 місяців (Smith M. C., Zimmerman M. B. et al., 2009) до двох років (Mattassi R., Loose D. A. et al., 2009).



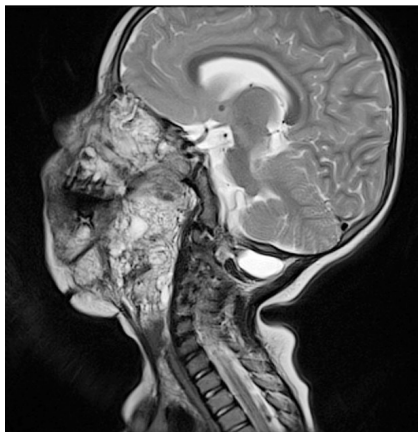
A



B



C



D

Рис. 3.51. Хлопчик Г., 11 місяців. Кістозна ЛМ м'яких тканин обличчя, дна порожнини рота, заглоткового простору, гортані, компресія верхніх дихальних шляхів. Резекція ЛМ у віці 1 і 7 місяців. Трахеостома. Парез лівого лицьового нерва; А – фото, асиметрія обличчя внаслідок операційної травми лицьового нерва; В – фото, післяопераційний келоїдний рубець; С – МРТ в режимі Т2, коронарна проекція та D – сагітальна проекція візуалізують дифузне ураження м'яких тканин лівої половини обличчя зі зміщенням та компресією верхніх дихальних шляхів.

Хоча існує потенційна можливість спонтанного регресу ЛМ (до 2% випадків), пасивне спостереження доцільне лише у випадку безсимптомних уражень невеликих розмірів (Perkins J. A. et al., 2010). Деякі автори рекомендують негайне операційне втручання для запобігання ускладненням, особливо у випадку поширених великокістозних лімфатичних мальформацій у ділянці голови і шиї (Chen W. et al., 2009), однак можливість радикального видалення гігантських мальформацій цієї локалізації є сумнівною. Згідно з рекомендаціями європейських авторів (Mattassi R., Loose D. A. et al., 2009), хірургічне лікування слід проводити якомога пізніше. Раннє хірургічне видалення ЛМ супроводжується утворенням кіст навколо рубцевих тканин у післяопераційному періоді (Enjolras O. et al., 2007). Іншими післяопераційними ускладненнями є утворення лімфатичної нориці, лімфорей, що потребує дренажу протягом тижнів або місяців, поява шкірних вузликів у ділянці раніше інтактної шкіри або слизової оболонки, різні косметичні проблеми, утворення келоїдних рубців, а також лімфедема. Роль хірургічного лікування з метою досягнення косметичного ефекту у пацієнтів з ЛМ сумнівна. Плануючи операційне втручання потрібно чітко розуміти, що ЛМ можуть проростати фасціальні листки, інфільтрувати різні тканини і змінювати нормальну анатомію, а ушкодження важливих нервових і судинних структур недопустиме при лікуванні доброякісної патології (Perkins J. A. et al., 2010). Крім того, ЛМ притаманне інфільтративне ураження шкіри і підшкірної клітковини (Elluru R. G. et al., 2014), тому після операції не виключене прогресування асиметрії, а в подальшому лімфатичні вузлики можуть проростати у післяопераційні рубці.

Після попереднього втручання у нашу клініку звернувся 21 пацієнт: у 20 було виконано операційне видалення кістозних ЛМ, в одного пацієнта 3-річного віку з дрібнокістозною ЛМ верхньої половини обличчя проводили повторні кріодеструкції, електрокоагуляції, склерозування. Інтраопераційна травма нерва з порушенням функції виникла у 3 дітей (14,3%), зокрема у 2 – не-

ресічення лицьового нерва і в одного – травма діафрагмального нерва з парезом купола діафрагми; тривала лімфорейя у 4-х пацієнтів (19,0 %); лімфостаз нижньої кінцівки – в одному випадку; незадовільні косметичні результати з формування келоїдних рубців, асиметрії – у 5 (23,8 %) випадках.

Ідея лікування ЛМ з використанням локального введення склерозувальних речовин не є новою. Було відмічено, що запалення ЛМ призводить до зменшення її розмірів (рис. 3.52) або навіть зникнення (Luzzatto C. et al, 2000).



А



В



С

Рис. 3.52. Хлопчик Ш., кістозна ЛМ в ділянці обличчя і шії: А – фото у віці 2 місяці; В – фото у віці 8 місяців; ЛМ з ознаками інфікування; проводилось лікування – повторні пункції, антибактеральна терапія; С – фото через 1 рік після перенесеного запалення ЛМ, істотне зменшення у розмірах ЛМ, складки в ділянках попередньо перерозтягнутої шкіри

У 1899 році лікар Російської імперії Оппель Володимир Андрійович захистив докторську дисертацію на тему «Лімфангіоми», у якій крім провідного хірургічного способу лікування описав і комбінований, який полягає у пункції кісти з наступним еластичним притисканням до анатомічно нерухомих ділянок або пункції з наступним впорскуванням подразнювальних речовин (на той час використовували йод у різних пропорціях) (Глянцев С. П., 2011).

Використовували введення різних склерозувальних речовин: етанолу, декстрози, тріамцинололу, блеоміцину (Rozman Z. et al., 2011; Wiegand S. et al., 2011). Ці речовини проникали через тонку оболонку кіст і спричиняли перифокальне запалення, що робило наступне хірургічне втручання більш складним через виражений рубцевий процес.

Повідомлення про використання етанолу містять невелику кількість спостережень, проте результат лікування відмічають як добрий, не акцентуючи уваги на побічних впливах (Impellizzeri P. et al., 2010). Місцевими ускладненнями етанолу є виразки у місці введення, пошкодження нервових стовбурів; системними проявами побічної дії є пригнічення центральної нервової системи, легенева гіпертензія, гемоліз, аритмія.

Блеоміцин – цитотоксичний антибіотик, який використовують для лікування злоякісних пухлин. У середині 60-х років минулого століття було встановлено, що блеоміцин має протипухлинні властивості через свою здатність переривати одно- і дволанцюгову ДНК і пригнічувати синтез ДНК і РНК (Umezawa H., 1966). Через 10 років з'явилися перші повідомлення про місцеве використання блеоміцину при лікуванні ЛМ (Yura J., 1977). Кількість публікацій продовжувала зростати, блеоміцин визначали як препарат першої лінії при лікуванні кістозних форм ЛМ (Okada A. et al., 1992; Niramis R. et al., 2010). При лікуванні ЛМ добрий і відмінний результат отримано у 88 % пацієнтів, проте тяжка побічна дія – фіброз легень – обмежує його використання у педіатричній практиці (Claesson G. et al., 2002). Іншими побічними діями блеоміцину є алопеція, пігментація і локальне утворення виразок (Muir T. et al., 2004). Крім того, доступними є

численні публікації стосовно використання блеоміцину при інших судинних аномаліях, включаючи венозні, капілярні, артеріо-венозні мальформації, а також гемангіоми і ангиокератоми (Sainsbury D. C. et al., 2011; Zhang J. et al., 2013).

У 1995 році Molitch опублікував результати використання доксицикліну – антибактеріального препарату тетрациклінового ряду – для лікування великокістозних лімфатичних мальформацій у 5 пацієнтів (Molitch H. I. et al., 1995), відмічаючи позитивний ефект в усіх випадках.

Використання доксицикліну пов'язане з ускладненнями. Зокрема, це ускладнення, що виникають безпосередньо під час проведення маніпуляції, особливо у новонароджених дітей – гемолітична анемія, гіпоглікемія і метаболічний ацидоз, екскоріація шкіри. Віддалені неврологічні ускладнення – це синдром Горнера, парез лицьового нерва, транзиторний парез гемідіафрагми (Cahilla A. M. et al., 2011). Істотною побічною дією застосування доксицикліну у дітей старшого віку вважають незворотну зміну кольору постійних зубів (Alomari A. I. et al., 2006; Jamal et al., 2012). Враховуючи той факт, що виникнення ускладнень пов'язане з віком пацієнтів, ми рекомендуємо розпочинати лікування після 6-місячного віку, за винятком ситуацій, коли необхідна невідкладна допомога. Використовують розчин доксицикліну 10 мг/мл, максимальна доза для дітей молодшого віку складає 50 мл (500 мг). Для дітей старшого віку і дорослих максимальна доза становить 100 мл (1000 мг).

Характеристики ендотеліальних та стромальних клітин, які вистилають кісти ЛМ, визначають можливість використання біологічних препаратів для лікування ЛМ (Perkins J. A. et al., 2010). Найбезпечнішим та найефективнішим препаратом для місцевого лікування лімфатичних мальформацій є ОК-432, який являє собою ліофілізований низьковірулентний *Streptococcus pyogenes* групи А, інкубований з пеніциліном. ОК-432 є нетоксичним антинеопластичним препаратом завдяки імуностимулювальній активності, він був розроблений в Японії у другій половині 1960-х років як протипухлинний засіб (Love Z., Hsu D. P., 2012). Хоча імунотерапія ОК-432 не збіль-

шила виживання при раку, виявилась його ефективність при плевродезі у випадку злоякісного ураження плеври. Ґрунтуючись на цих спостереженнях, наприкінці 1980-х японські автори (Ogita S. et al., 1987) опублікували результати використання ОК-432 для безпечного і ефективного лікування лімфатичних мальформацій. З того часу метод отримав значне поширення (Poldervaart M. T. et al., 2009). Суть лікувальної маніпуляції полягає в пункції кісти максимального діаметра, яка проводиться, за необхідності, під контролем УЗД, евакуації вмісту та введенні ОК-432. Зазвичай ЛМ представлені багатьма кістами, які розділені тонкими перетинками. За відсутності попередніх втручань, особливо хірургічного висічення, препарат має здатність поширюватися з порожнини в порожнину, про що свідчить зміна форми ЛМ після втручання та УЗ особливості, за результатами якого ми можемо спостерігати зміну ехогенності окремих кіст. Наявність дисперсних включень в порожнині кісти свідчить про її запалення. Тому ми вважаємо недоцільним під час одного втручання проводити пункції і аспірацію вмісту окремих кіст, як рекомендують деякі автори (Kim D. W., 2014). Така тактика збільшує травматичність втручання, підвищує ризик інфікування та не впливає на результат лікування.

В основі механізму дії препарату лежить індукція запалення з наступною активацією цитокінів і апоптозом клітин, які утворюють внутрішнє вистилання кіст (Ogita S. et al., 1996). Під час лікування ОК-432 рівень інтерлейкіну-6 зростає у 25 разів, порівняно з вихідними значеннями (Wiegand S. et al., 2008). Запалення, яке викликає ОК-432, не супроводжується пошкодженням навколишніх структур і формуванням рубців (Ogita S., Tsuto T. et al., 1991).

Оскільки ОК-432 не викликає некрозу тканин та утворення рубців, за необхідності наступного хірургічного видалення не виникає технічних труднощів, спричинених рубцево зміненими тканинами (Claesson G., Kuulenstierna R., 2002). Особливо ефективним цей метод лікування є при великокістозних формах лімфатичних мальформацій (до 100 %), проте здатність препарату проникати через перегородки кіст пояснює його

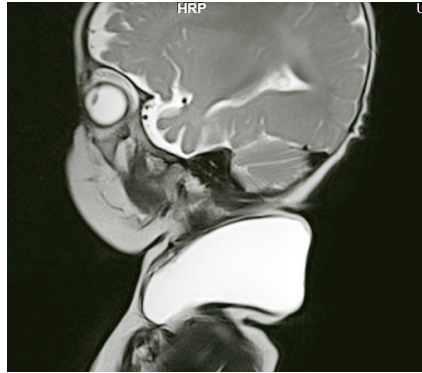
ефективність при змішаних, інколи і мікрокістозних формах ЛМ. Наявність мікрокістозного компонента знижує ефективність ендокістозного лікування (Poldervaart M. T. et al., 2009), незалежно від препарату, який використовується.

Ускладнення від використання ОК-432 є незначними, тимчасовими та передбачуваними (Boardman S. J. et al., 2010). Вони включають гіпертермію, загальну слабкість, відмову від їжі. Тривалість цих проявів – від двох діб до трьох тижнів. Обмеження використання ОК-432 визначаються доступністю препарату у різних країнах та його вартістю.

Наша клініка має досвід використання ОК-432 з 2011 року у 88 пацієнтів. Кожному пацієнту виконано від 1 до 8 втручань, зазвичай з введенням 1 KE препарату під час однієї процедури. В окремих випадках, при великій площі ураження і незначній запальній відповіді при повторному втручанні дозу препарату збільшували до 2 KE. Найкращі результати отримано у пацієнтів з однібокними великокістозними ЛМ в ділянці шиї, при яких відмінного результату вдалося домогтися уже після першої сесії лікування (рис. 3.53).



А



В



С

Рис. 3.53. Хлопчик М., кістозна ЛМ надключичної ділянки справа: А – фото у 5 місяців, до лікування; В – МРТ в режимі Т2, коронарна проєкція у цей же час; С – фото через 6 місяців після I курсу ОК-432.

У випадку уражень великої площі з переважанням кіст малого діаметра кількість виконаних маніпуляцій збільшувалась (рис. 3.54), проте вдавалося домогтися добрих і відмінних результатів (Кривченя Д. Ю., Бензар І. М., 2012).

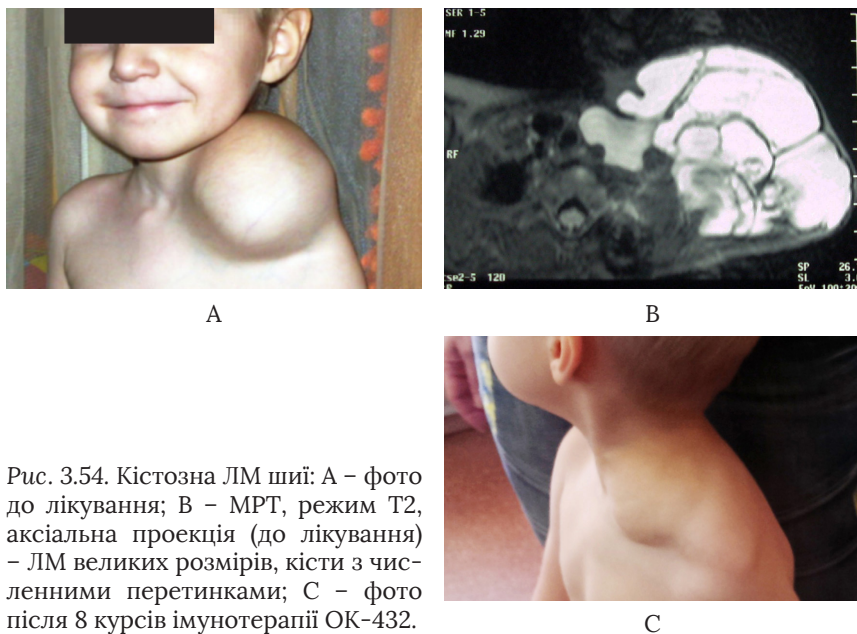
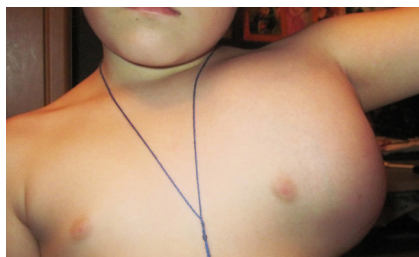


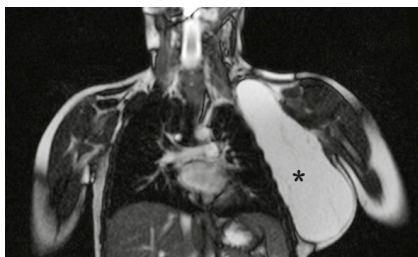
Рис. 3.54. Кістозна ЛМ шії: А – фото до лікування; В – МРТ, режим Т2, аксіальна проекція (до лікування) – ЛМ великих розмірів, кісти з численними перетинками; С – фото після 8 курсів імунотерапії ОК-432.

Лікування ефективно у випадку ЛМ аксилярної ділянки (рис. 3.55), поширення кіст у середостіння у випадку ЛМ також не є протипоказанням до локального застосування ОК-432 (рис. 3.56).

Істотного зменшення площі ураження у випадку великих ЛМ заочеревинного простору домогтися не вдалося, проте на фоні зменшення розміру кіст зникли симптоми стиснення сусідніх органів, такі як гідронефроз, дизурія, нормалізувалася конфігурація живота. У випадку комбінованих ЛМ кінцівок (кістозних та лімфедемі) інволюція кіст сприяє зменшенню проявів лімфостазу. Загалом, відмінний і добрий результат отримано у більш ніж 85 % пацієнтів. Алергічна шкірна реакція виникла в



А



В

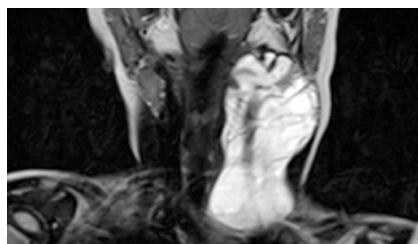


С

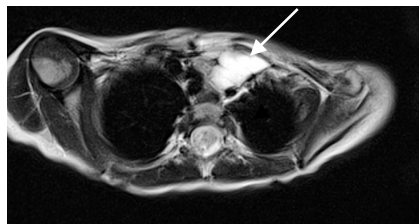
Рис. 3.55. Дівчинка С., 4 роки. Кістозна ЛМ аксиллярної ділянки. Звернення після попередньо проведених численних пункцій, евакуації рідинного вмісту, після яких ЛМ швидко набувала попереднього розміру: А – фото до лікування; В – МРТ, коронарна проекція; С – фото після I курсу ОК-432.



А



В



С



Д

Рис. 3.56. Хлопчик П., 2 роки. ЛМ шії з поширенням у середостіння: А – фото до лікування; В – МРТ, фронтальна проекція, поширення ЛМ від підщелепної ділянки до верхнього середостіння; С – МРТ, аксіальна проекція, стрілкою вказано частину ЛМ, яка знаходиться у середостінні; Д – фото через 6 місяців після двох курсів імунотерапії ОК-432.

одного пацієнта на третю добу після лікування. Інших ускладнень та непередбачуваних побічних ефектів не було.

У пацієнтів з гігантськими симптомними ЛМ використовували комбінацію хірургічного висічення частини кіст і етапного введення ОК-432 з добрим результатом (рис. 3.57).

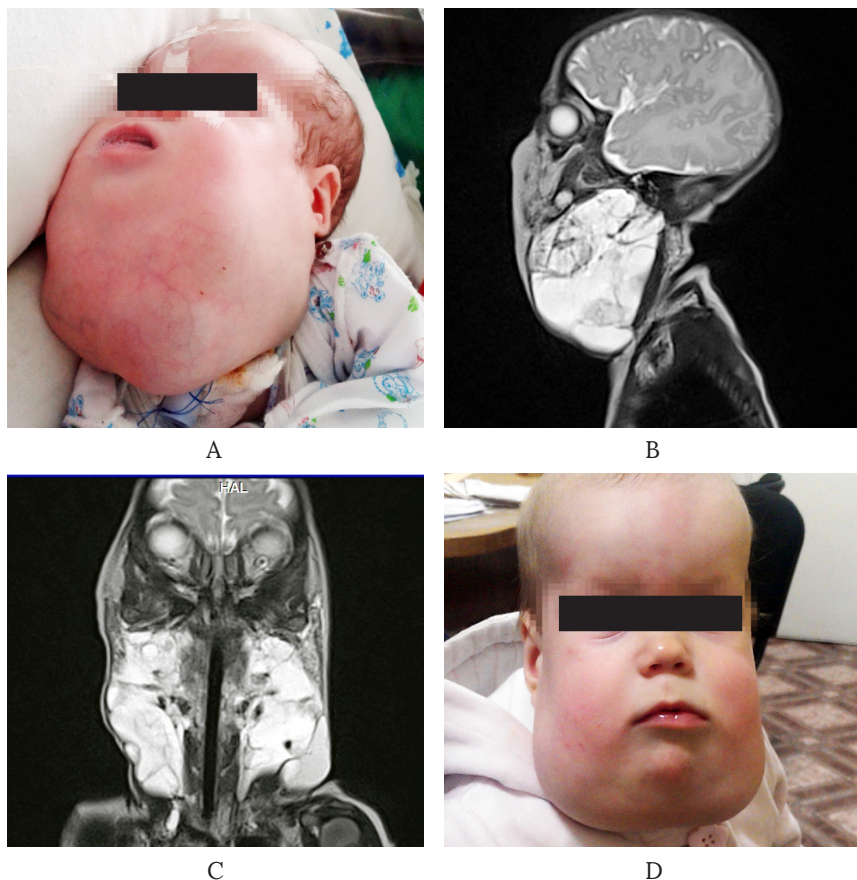


Рис. 3.57. Дівчинка Л., ЛМ ший, обличчя, дна порожнини рота з двобічним ураженням, компресією верхніх дихальних шляхів: А – фото у віці 3 тижні, після операції трахеостомії; В – МРТ в режимі Т2, сагітальна проекція, кістозна ЛМ уражає м'які тканини ший і нижньої частини обличчя; С – МРТ в режимі Т2, коронарна проекція – двобічне ураження; D – фото у 2 роки, після 4 курсів імунотерапії ОК-432.

Найскладнішими для лікування є дрібнокістозні ЛМ в ділянці верхньої губи. Діаметр кіст не дозволяє використати фармакологічні засоби склерозувальної чи біологічної дії, а інфільтративний ріст з ураженням усіх шарів тканин робить неможливим радикальне видалення, часткова резекція інколи стимулює прискорення росту.

З впровадженням у лікувальну практику малоінвазивного місцевого лікування ЛМ істотно зменшився відсоток операційних втручань та з'явилася можливість диференційовано підходити до лікування у кожному окремому випадку. Ми не рекомендуємо операційне втручання при кістозних ЛМ у ділянці голови і шиї, оскільки воно супроводжується ускладненнями та не дає бажаного косметичного результату. Окремі невеликі безсимптомні ЛМ не потребують активної тактики, можливе лише спостереження. Хірургічному видаленню підлягають добре відмежовані периферійні ЛМ, які, за даними МРТ, не мають сполучення з великими судинами, ЛМ в ділянці зовнішніх статевих органів та в окремих випадках – ЛМ грудної і черевної порожнин.

Жодна із запропонованих методик, на жаль, не дає стовідсоткового одужання для усіх пацієнтів, вибір оптимального методу лікування лімфатичних мальформацій триває. Пропонується використання фібринового клею у комбінації з блеоміцином та ОК-432 (Chen W. et al., 2011), повільно розвивається напрямок медикаментозного лікування ЛМ. Ефективність сілденафілу у лікуванні окремих випадків макрокістозних лімфатичних мальформацій (Swetman G. L. et al., 2012) описано як використання препарату off-label (Singh P. et al., 2013) та як пілотний проект (Danial C. et al., 2014). Проте невелика кількість спостережень та досвід використання лише для макрокістозних мальформацій не має достатньої доказової бази. Триває клінічне дослідження препарату сіролімус, інгібітора mTор рецепторів, при використанні якого відмічалася зменшення розмірів медіастинальних ЛМ та зменшення плевральної ексудації (Trenor C. C., Chaudry G., 2014).

Особливості вісцеральних лімфатичних мальформацій

ЛМ вісцеральних порожнин можуть досягати великих розмірів і створювати значні труднощі у лікуванні. Їх клінічні прояви, ускладнення, діагностична і лікувальна тактика визначаються ділянкою ураження, органами і системами, які втягнені у процес, розмірами та структурою ЛМ. Ці ураження наявні при народженні, проте клінічно можуть проявитися у будь-якому віці. Деякі з них можуть поєднуватися або являти собою продовження більш видимих ЛМ шкіри і м'яких тканин. Ріст мальформацій може прискорюватися під впливом травми, інфекції чи гормональних перебудов організму.

Лімфатичні мальформації грудної порожнини

Більшість судинних мальформацій грудної порожнини та середостіння являють собою ЛМ. Як і при інших локалізаціях, ЛМ можуть бути макро-, мікрокістозними та змішаними. Макрокістозні ЛМ представлені багатьма кістами різного розміру, які нагадують грона винограду. У грудній порожнині ЛМ розташовуються переважно у середостінні або екстраплеврально. Вони можуть переходити на ший (рис. 3.58), заочеревинний простір, м'які тканини грудної стінки.

Безсимптомні ЛМ невеликих розмірів не потребують втручання. Активна лікувальна тактика необхідна у випадку ЛМ великих розмірів, які спричиняють компресію

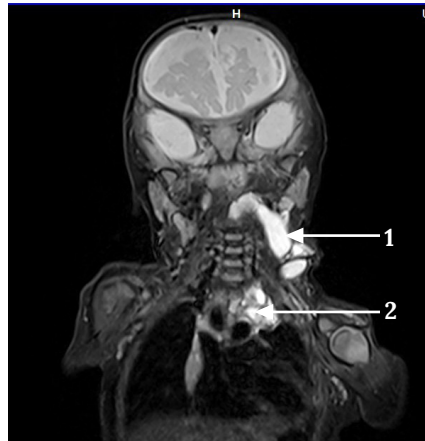


Рис. 3.58. Дівчинка Ш., 7 місяців. Кістозна ЛМ ший і верхнього середостіння: МРТ в режимі Т2, коронарна проекція – кістозне утворення з численними перетинками в ділянках ший (1) та верхнього середостіння (2).

дихальних шляхів або порушують розвиток легень. Макрокістозні ЛМ найкраще піддаються лікуванню з використанням місцевої склерозувальної терапії з допомогою візуалізації.

Великі мікрокістозні ураження потребують резекції. Ці ураження не є злоякісними, тому радикальне видалення з пошкодженням вітальних структур не виправдане, однак залишення значної резидуальної ЛМ призводить до реекспансії (Dasgupta R., Fishman S. J., 2014). Повторні операції для видалення залишкових тканин та рубців істотно підвищують ризик пошкодження судин і нервів. Тому хірург, плануючи операцію, повинен бути готовий до ретельного видалення максимально можливого об'єму ЛМ у певній анатомічній ділянці, не зважаючи на тривалість операції.

Кістозні ЛМ у легеневій паренхімі зустрічаються надзвичайно рідко. Найпоширенішою внутрішньолегеневою лімфатичною аномалією є вроджена легенева лімфангіектазія. Вона розвивається в результаті дифузної дисплазії лімфатичних судин і характеризується розширенням лімфатичних судин, які дренують субплевральні та інтерстиціальні простори легень. За результатами аутопсії, легенева лімфангіектазія виявлена у 0,5 – 1 % дітей, які померли у період новонародженості (Mettauer N. et al., 2009). Випадки можуть бути як спорадичними, так і асоційованими з синдромом Нунан, Дауна, Тернера. Інколи пренатально виявляють водянку плода та гідроторакс (Bouchard S. et al., 2000). Клінічно легенева лімфангіектазія проявляється дистрес-синдромом, часто поєднується з гідротораксом (Lee S. Y. et al., 2002). Легенева лімфангіектазія може бути проявом генералізованої лімфангіектазії. Діагноз встановлюють на основі клінічних проявів, радіологічних та морфологічних досліджень. На оглядовій рентгенограмі виявляють інтерстиціальний набряк, інколи гідроторакс. КТ органів грудної порожнини виявляє інфільтрати за типом матового скла, можливі ознаки гідротораксу. Біопсія легень дозволяє встановити остаточний діагноз. При гістологічному дослідженні виявляють розширені лімфатичні судини в інтерстиціальній тканині легень. Лікування симптоматичне.

Використовують респіраторну підтримку, ШВЛ з м'якими режимами вентиляції, зволожений кисень, екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО), нутритивну підтримку. Загалом прогноз залишається несприятливим, особливо у випадках ранніх клінічних проявів, не зважаючи на досягнення в інтенсивній терапії новонароджених дітей (Mettauer N. et al., 2009).

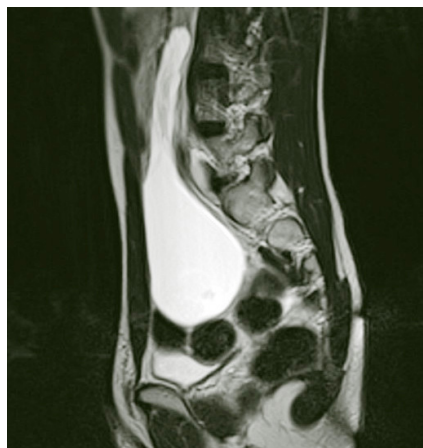
Лімфатичні мальформації черевної порожнини і таза

Кістозні ЛМ черевної порожнини можуть бути ізольованими або поєднуватися з ЛМ грудної порожнини, статевих органів, нижніх кінцівок, грудної стінки. Якщо ЛМ черевної порожнини і таза мають безсимптомний перебіг, необхідності у застосуванні активної хірургічної тактики немає, достатньо буде динамічного спостереження. Втручання вимагають окремі ЛМ великих розмірів (Méndez-Gallart R. et al., 2011), які можуть викликати симптоми «пухлини в животі», біль, стиснення внутрішніх органів (рис. 3.59).

Макрокістозні ЛМ, розташовані в брижі тонкої кишки, можуть бути причиною кишкової непрохідності внаслідок зовнішньої компресії просвіту кишки або сегментарного завороту (Weeda V. B. et al., 2008). Багато так званих «мезентеріальних кіст» є макрокістозними ЛМ, проте описані теорії, згідно з якими кісти брижі є набутими і виникають як ускладнення у пацієнтів з мальротацією і рецидивуючим заворотом (Prabhu S. M. et al., 2012). У такому випадку показане видалення кістозних утворень (рис. 3.60), інколи разом з резекцією кишки.

Заочеревинні макрокістозні ЛМ успішно піддаються місцевому лікуванню з введенням склерозувальних або біологічних препаратів. Ми використали ОК-432 у 4 пацієнтів з заочеревинними ЛМ без ускладнень.

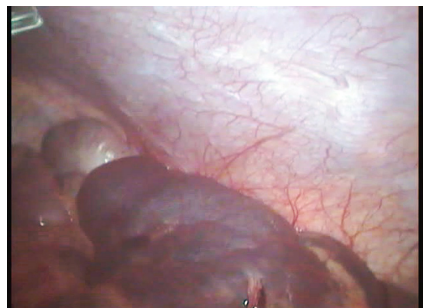
ЛМ таза можуть спричинити симптоми запорів або порушення сечовипускання внаслідок стиснення відповідно прямої кишки або сечового міхура. ЛМ малого таза можуть по-



A



B



C

Рис. 3.59. Пацієнт І., 17 років. Кістозна ЛМ черевної порожнини і малого тазу. Утворення видалено лапароскопічно: А – МРТ в режимі Т2, сагітальна проєкція – макрокістозне утворення поширюється в порожнину малого тазу; В – МРТ в режимі Т2, коронарна проєкція, розповсюдження між листками брижі; С – інтраопераційне фото, 1 – передня черевна стінка, 2 – ЛМ.

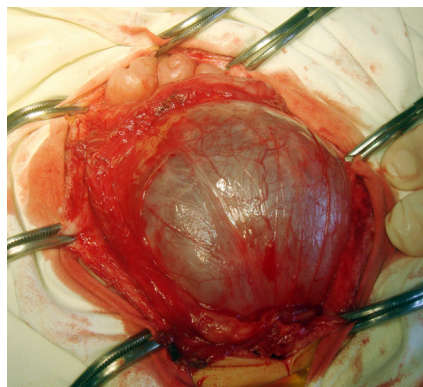


Рис. 3.60. Дівчинка Л., 2 роки. Кістозна ЛМ в ділянці брижі тонкої кишки, інтраопераційне фото.

ширюватися в ділянку калитки, що клінічно нагадує водянку оболонки яєчка (рис. 3.61).

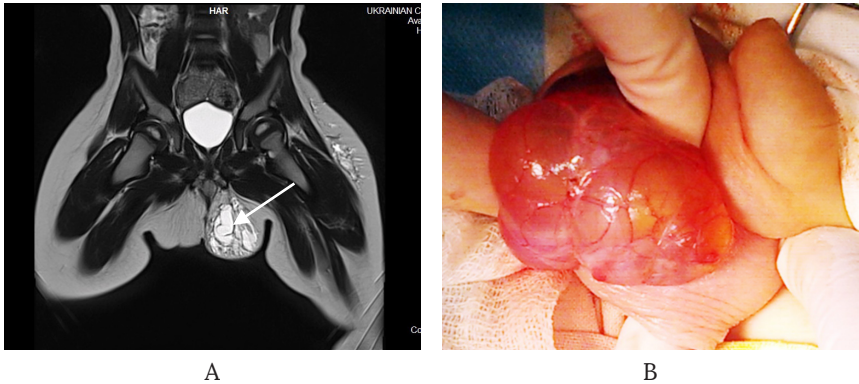


Рис. 3.61. Хлопчик Д., 2 роки. Кістозна ЛМ в ділянці малого таза, лівого стегна і калитки: А – МРТ в режимі Т2, коронарна проекція, кістозне утворення неоднорідної структури з численними перетинками; В – інтраопераційне фото, після скрототомії видалено кістозну ЛМ, кісти виповнені прозорою рідиною.

ЛМ можуть також уражати паренхіматозні органи черевної порожнини. Найчастіше багатогнищеві ЛМ виявляють у селезінці, рідко вони бувають ізольованими, зазвичай поєднуються з обширними ЛМ або іншими судинними мальформаціями з повільним кровотоком, зокрема ЛМ діагностовано у трьох пацієнтів із 112 обстежених у клініці. У всіх дітей вогнища в селезінці були випадковою знахідкою і поєднувалися з ЛМ середостіння, шії, аксиллярної ділянки. Безсимптомні ЛМ селезінки не потребують втручання, показанням до спленектомії може бути виражена спленомегалія з гіперспленізмом (Fishman S. J. et al., 2013).

ЛМ черевної порожнини можуть бути причиною хільозного або нехільозного асцити. Нехільозний (чистий) асцит бере початок з лімфатичних каналів, які проходять поза кишечником. Хільозна рідина витікає з лімфатичних каналів кишечника, брижі, а також як результат рефлюксу з уражених лімфатичних судин заочеревинного простору.

Генералізовані лімфатичні мальформації

Особливу проблему створюють вади лімфатичної системи, які призводять до хілотораксу, хілоперикарда, хілоперитонеуму. До них належать генералізовані лімфатичні мальформації, синдром Горам–Стаут, капошиформний лімфангіоматоз (Lala S. et al., 2013; Joshi M., Phansalkar D. S., 2015). Генералізовані лімфатичні аномалії визначають як багатовогнищеві ЛМ, які можуть уражати шкіру, поверхневі м'які тканини, черевну та грудну порожнини, нерідко захоплюють і кістки (Wassef M. et al., 2015).

Дисфункція та гіпертензія лімфатичної системи призводять до експансії інтерстиціального простору лімфою, що має назву лімфедми. Обструкція або аномалія лімфатичної системи може призвести до витоку лімфи, що проявляється гідротораксом або асцитом. Рідина може бути чистою або хільозною, залежно місця обструкції, витікання або рефлюксу (Fishman S. J., 2013). Мезентеріальна лімфа містить хіломікрони, які абсорбуються з кишечника. В подальшому вона змішується з чистою лімфою, яка дренується з таза та нижніх кінцівок. Більшість харчових жирів абсорбують кишкові лімфатичні судини. Кожна ворсинка слизової оболонки тонкої кишки має центральний лімфатичний капіляр. Ці крихітні каналці зливаються в підслизові лімфатичні сплетення, які потім дренуються у мезентеріальні лімфатичні судини. Канали, які містять жири, ще називають молочними. Центральні канали дренуються безпосередньо у венозну систему через грудну протоку. Прозора рідина при гідротораксі свідчить про патологію внутрішньогрудних лімфатичних каналів, що дренують лімфу від голови і шиї, верхніх кінцівок, верхньої частини тулуба, тоді як хільозний характер рідини свідчить про патологію грудної протоки. Ця рідина має високий, порівняно з плазмою крові, рівень тригліцеридів. Нехільозний характер асциту свідчить про ураження позаінтестинальних проток або ураження лімфатичних каналів нижче рівня цистерни. Хільозний асцит є результатом інтестинального або ре-

троперитонеального ураження, проте може бути результатом рефлюксу при інших рівнях ураження (Fishman S. J., 2013).

Генералізовані лімфатичні мальформації також супроводжуються ураженням кісток. Не так давно було виділено дві патології: генералізована лімфатична мальформація та синдром Горам–Стаут. Останній характеризується прогресуючим остеолізісом із втратою кортикальної частини кістки (Lala S. et al., 2013). Механізм цього остеолізісу погано вивчений, згідно з останньою гіпотезою він може бути спричинений проліферацією тонкостінних каналів або підвищеною активністю остеокластів як результат лімфатичної патології прилеглих м'яких тканин. Порожнини, що утворилися в результаті остеолізісу, виповнюються патологічною лімфатичною тканиною (Trenor C. C., Chaudry G., 2014). Ураження кісток властиве також генералізованій лімфатичній мальформації, в основі механізму формування якої лежить розширення лімфатичних каналів (Trenor C. C., Chaudry G., 2014). Резорбція кортикального шару і прогресуючий остеолізіс є характерними відмінними ознаками синдрому Горам–Стаут. При генералізованій лімфатичній мальформації кількість уражених кісток та площа ураження з часом збільшуються, проте можливі роки стабільності, коли кортикальний шар зазвичай збережений.

Роль хірургічного лікування у випадку генералізованих форм ЛМ обмежена. Відомі способи лікування не є радикальними, зазвичай використовують повторний торакоцентез, перикардіоцентез, інколи плевродез.

Варіантом генералізованих ЛМ є аномалія центральних сполучних лімфатичних каналів (central conducting lymphatic anomaly – CCLA), яка описана нещодавно та рідко зустрічається; є повідомлення лише про поодинокі випадки (McCormick A. et al., 2016). Основою захворювання є дисплазія більшості лімфатичних судин, в тому числі грудної протоки (Trenor C. C., Chaudry G., 2014). Клінічними проявами є лімфедема, хілоторакс, хілоперикард, хілоперитонеум, а також ентеропатія з втратою білка. Рідина, яка накопичується в порожнинах, може бути як хільозною, так і не хільозною. Набря-

ки, спричинені витіканням лімфи при аномалії лімфатичних каналів, значно тяжче піддаються лікуванню, ніж ЛМ. При аномалії лімфатичних каналів витікання лімфи може виникати у різних ділянках тіла, тоді як ЛМ уражають певну анатомічну ділянку. Витікання лімфи в серозні порожнини може бути наслідком інтерстиціальної гіпертензії та наявності сусідніх просторів, куди може потенційно вилитися лімфа (рис. 3.62). На відміну від цього стану, ЛМ м'яких тканин, які

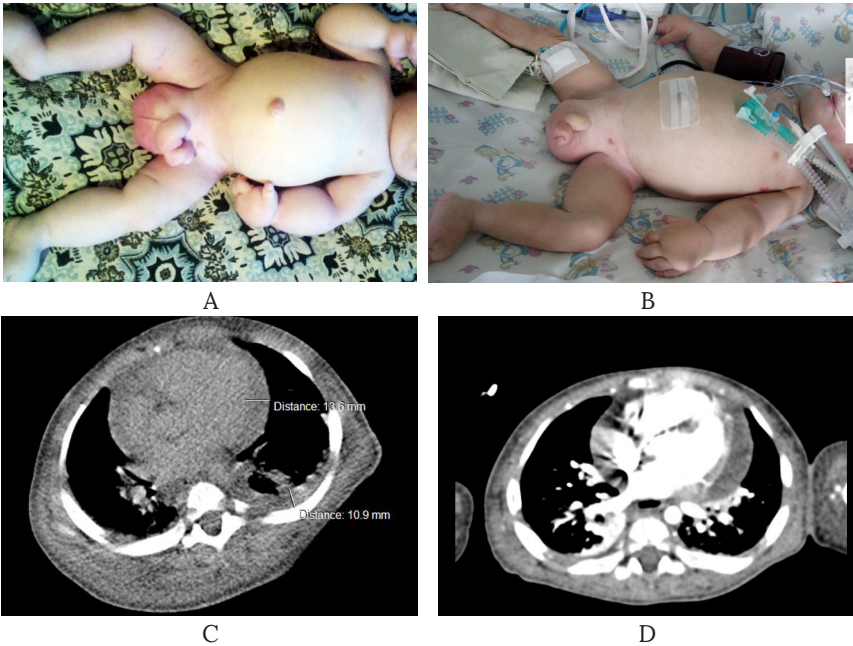


Рис. 3.62. Хлопчик Л., 2 роки. Аномалія центральних сполучних лімфатичних каналів: А, В, – фото; С – КТ органів грудної клітки, аксіальна проекція; D – КТ органів грудної клітки з контрастуванням, аксіальна проекція. На фото (А) видно генералізовану лімфедему, що уражає обличчя, кінцівки, зовнішні статеві органи, на фото (В) – зменшення набряку м'яких тканин, дихальні розлади в результаті гідротораксу. У дитини періодично виникають хілоперикард і хілоторакс (С, D), а також рецидивуючі респіраторні захворювання і ентеропатія, гіпопротеїнемія, коагуляційні порушення, що є причиною повторних госпіталізацій. Антибактеріальна, антикоагулянтна терапія, інфузія протеїнів, респіраторна підтримка, дренажування плевральної порожнини стабілізують стан дитини на короткий період.

спричиняють потовщення та індуративний набряк обмеженої ділянки, не мають потенційної можливості декомпресії у сусідні порожнини.

Грудна протока, лімфатична цистерна та їх основні притоки є активно перистальтуючими тубулярними структурами. Проте стосовно їх нейром'язової функції та регуляції відомо небагато. Тому можна запідозрити, що аномалії центральних лімфатичних каналів можуть бути результатом як анатомічних порушень, так і функціональних розладів.

Підтвердження діагнозу аномалії центральних сполучних лімфатичних каналів об'єктивними методами візуалізації супроводжується технічними труднощами. Через малі розміри лімфатичних каналів складно визначити як їх нормальну функцію, так і можливу дисфункцію. Контрастна лімфангіографія в окремих випадках може візуалізувати аномалію великих проток, зокрема грудної (Fishman S. J. et al., 2001). За відсутності специфічної контрастної речовини, тропної до лімфатичної тканини, МРТ має обмежене діагностичне значення (Laor T. et al., 1998). Такі контрастні речовини описані для використання на тваринах, проте поки що не доступні для дослідження лімфатичної системи людей.

Ентеропатія з втратою білка є результатом лімфатичної гіпертензії в судинах кишечника, що призводить до розриву «молочних» каналів і витікання лімфи через верхівки ворсинок слизової оболонки кишечника у його просвіт (Lencer W. I., 2008). При ендоскопії можна виявити ворсинки з набряклими білими верхівками. Ентеропатія є причиною гіпопротеїнемії, яка погіршує набряки. Захворювання рефрактерне до лікування, проте останнім часом з'явилися повідомлення про успішне лікування з використанням сіролімусу (McCormick A. et al., 2016).

Для консервативного лікування хілотораксу застосовують октреотид, інтерферон, а протягом останніх років все більшого поширення набуває терапія рапаміцином (сіролімусом) (Chen W. et al., 2013). Хірургічне лікування хілотораксу як ускладнення лімфатичних аномалій складне і досить часто

безуспішне. Грудна лімфатична протока є найбільшою лімфатичною судиною людського організму, швидкість дренивання лімфи по якій складає до 190 мл/год (Brouillard P. et al., 2014), чим можна пояснити труднощі лікування.

Прогноз генералізованих лімфатичних мальформацій несприятливий, основними ускладненнями є прогресуюча дихальна недостатність і рецидивуючі інфекції (Trenor C. S., Chaudry G., 2014).

Висновки

Кістозні ЛМ мають різноманітні клінічні прояви, можуть проявлятися у будь-якому віці, не мають тенденції до спонтанної інволюції.

Перед початком лікування необхідна достовірна візуалізація ЛМ, визначення її структур та поширеності, визначення можливості радикального видалення, що дозволить уникнути післяопераційних ускладнень.

Об'єктивним методом візуалізації ЛМ є МРТ.

Лікування кістозних форм ЛМ доцільно розпочинати з локального введення лікарських засобів.

Традиційно результати лікування ЛМ оцінюють за зменшенням розмірів.

Найкращі результати лікування і мінімальний ризик рецидиву у великокістозних ЛМ. Хірургічне видалення з або без використання попереднього ендovasкулярного втручання доцільно застосовувати у випадку мікрокістозних локалізованих периферійних уражень, які мають мінімальний ризик рецидиву та післяопераційних ускладнень.

Первинна лімфедема

Хронічний лімфатичний набряк (лімфедема) – прогресуючий та переважно безболісний набряк периферійних тканин – кінцівок, голови і шиї, грудної клітки, зовнішніх статевих органів і є наслідком зменшення об'єму транспорту лімфи.

Близько 99% усіх випадків лімфедеди у світі припадає на вторинну; первинна лімфедема є рідкісним захворюванням, частота її складає 1,2 на 100 000 людей віком до 20 років (Rockson S. G., 2008). Захворювання частіше виникає у дівчаток, у співвідношенні від 2,5:1 до 10:1. Для осіб чоловічої статі характерний початок захворювання у ранньому дитячому віці, тоді як в осіб жіночої статі перші прояви часто з'являються у підлітковому віці (Maclellan R. A., Greene A. K., 2014).

Первинна лімфедема включає різні види лімфостазу ідіопатичного походження без визначеної етіології (тобто без попереднього опромінення, хірургічного втручання чи інфекції). Проте первинна лімфедема може розглядатися як вроджена, оскільки у багатьох випадках її спричиняють вроджені дефекти лімфатичної транспортної системи, яка включає лімфатичні канали та лімфатичні вузли, зокрема аплазію, гіпоплазію або гіперплазію (Lee B. B. et al., 2007).

Проте далеко не в усіх випадках первинної лімфедеди визначено анатомічні передумови захворювання. Унікальний синдром «лімфедема–дистіхіаз» (поєднання лімфатичного набряку кінцівок і подвійного ряду вії) має доведений анатомічний чинник розвитку захворювання – це відсутність клапанів лімфатичних колекторів, що призводить до рефлюксу лімфи (Vreeburg M. et al., 2008).

Спадкова лімфедема нижніх кінцівок уперше була описана у 1891 році (Nonne M., 1891). У 1892 році Milroy описав спадкову лімфедему у 26 осіб однієї родини, яка охоплює 6 поколінь. Це захворювання має визначений генетичний дефект, проте, на відміну від лімфедеди–дистіхіазу, не має макроскопічних змін у лімфатичних структурах. Лімфедема Nonne–Milroy's характеризується однобічним або двобічним набряком верхніх і нижніх кінцівок та/або обличчя з поступовими і незворотними фіброзними змінами. В подальшому були описані інші спадкові синдроми, до яких входить лімфедема. У 1898 році Meige описав випадок лімфедеди, яка клінічно проявляється в постпубертатному періоді, нерідко починаючись разом із запальними змінами.

Етіологія, патогенез лімфедми

Розлади у будь-якій частині лімфатичної системи призводять до порушення транспорту лімфи і сприяють накопиченню рідини в інтерстиціальному просторі.

Порушення транспорту лімфи може виникати внаслідок трьох чинників: динамічної недостатності (перевантаження лімфатичної системи); механічної недостатності (внутрішні аномалії) або комбінації механічної і динамічної недостатності, так званої «недостатності запобіжного вентиля» (Feins N. R., Greene A. K., 2013).

Динамічна недостатність лімфатичної системи, або порушення швидкого току лімфи, відбувається, коли нормально функціонуючі лімфатичні структури обтяжені надмірним об'ємом мікросудинного фільтрату, який знижує об'єм транспорту лімфи. Механічна недостатність, або порушення низького викиду, спричиняє порушення транспорту лімфи внаслідок внутрішніх дефектів. Недостатність запобіжного вентиля виникає внаслідок поєднання підвищеного току лімфи і вад лімфатичних судин.

Хронічний застій лімфи спричиняє тяжкі структурні зміни у шкірі і підшкірній клітковині. Порушується дренавання інтерстиціальної рідини, протеїни високої молекулярної маси змінюють свої властивості, розпадаються і перероджуються у фібринові волокна, які потім утворюють тонку сітку (Brorson H., 2004). У змінену таким чином тканину проникають фібробласти, утворення колагенових волокон призводить до того, що тканина стає товстішою, більш щільною. Поступово настають незворотні зміни, які полягають у заміні багатого на протеїни ексудату на фіброзну тканину.

Лімфатичний стаз порушує також метаболізм, насамперед окиснювальні процеси в тканинних клітинах, і утруднює виведення продуктів обміну речовин. В лімфедематозній тканині порушується рух клітин, у тому числі лімфоцитів і макрофагів, послаблюючи імунну відповідь тканини, що сприяє рецидивам запалення. Крім того, лімфедематозна тканина може бути

джерелом аутоімунних реакцій і саркоматозного розмноження (Brieler H. S., Müller-Wiefel H., 1975).

Едематозний набряк захоплює підшкірну клітковину, шкіру, фасцію. Ураження м'язів можливе лише як виняток у пацієнтів з нерухомими кінцівками.

Класифікація первинної лімфедєми

Класифікація первинної лімфедєми базується на декількох параметрах – вік початку симптомів, анатомічні варіанти, патофізіологічні чинники, доведені генетичні чинники.

Первинна лімфедєма може бути спричинена дефектами окремих генів, хромосомними аномаліями або мультифакторіальними генетичними чинниками (Rockson S. G., 2000). В ембріональному і постнатальному розвитку лімфатичної системи відіграють роль декілька генів, зокрема FOXC2, EphrinB2, VEGFR-3, VEGF-C, ангіопоетин-2, Prox-1 та подопланін.

Найпоширенішою є класифікація, яка базується на часі появи перших симптомів захворювання (Mattassi R. et al., 2007):

І тип (синдром Мілрой, вроджена лімфедєма) – проявляється зазвичай при народженні;

Тип II (синдром Meige, лімфедєма праесох) – симптоми з'являються у віці від 2 до 35 років;

Тип III (лімфедєма tarda) – проявляється після 35 років.

Існують певні суперечки навколо цієї класифікації первинної лімфедєми, яка базується лише на часі появи перших симптомів (Lee B. B., 2011). Зокрема, причиною лімфедєми можуть бути не лише вроджені дефекти лімфатичної системи, але й постнатальна облітерація лімфатичних колекторів і лімфатичних вузлів (Rockson S. G., 2008). Крім того, ця класифікація не має біологічної передумови (Schook C. C. et al., 2011), тобто має розбіжності із загальноприйнятими віковими періодами у житті людини. Опираючись на це твердження автори пропонують адаптувати класифікацію використовувати

ючи традиційні вікові періоди, зокрема, немовлята (від народження до 12 місяців), діти (від 1 року до 8 років у дівчаток і до 9 років у хлопчиків), підлітки (від 9 до 20 років у дівчат і від 10 до 21 року у хлопців), і дорослі, старші, відповідно 20 і 21 року.

У пацієнтів з відомими генетичними мутаціями лімфедема може розвинутися у підлітковому або більш пізньому віці. Отже, класифікація лімфедеди, яка базується лише на терміні початку появи клінічних проявів, може потенційно вводити в оману в розумінні етіологічних чинників захворювання, і в найближчому майбутньому від цих термінів, імовірно, відмовляться. На сучасному етапі можлива класифікація лімфедеди на основі молекулярної генетики. Зокрема, в оновленій ISSVA класифікації 2014 року вказуються форми первинної лімфедеди, для яких відомі генетичні мутації, зокрема, синдром Нонне-Мілрой (FLT4 / VEGFR3), первинна спадкова лімфедема (VEGFC), лімфедема-дистіхіаз (FOXС2), гіпотрихоз-лімфедема-телеангіектазія (SOX18), первинна лімфедема з міелодисплазією (GATA2), первинна генералізована лімфатична аномалія (Hennekam лімфангіектазія-лімфедема синдром) (CCBE1), лімфедема-атрезія хоан (PTPN14).

Клінічні прояви лімфедеди

Первинна лімфедема може клінічно проявитися як при народженні, так і впродовж перших років життя і в середньому віці (Schook C. C. et al., 2011). Частіше захворювання уражає нижні кінцівки, рідше – верхні кінцівки, за ними ідуть зовнішні статеві органи (MacIellan R. A., Greene A. K., 2014). Спочатку набряк є безболісним, розпочинається з тилу стопи або кисті чи передпліччя і прогресивно поширюється у проксимальному напрямку (рис. 3.63).

Якщо у процес не втягнені стопи або кисті, набряк з найбільшою імовірністю зумовлений іншими причинами (MacIellan R. A., Greene A. K., 2014). На початку розвитку захво-



А



С



В

Рис. 3.63. Фото пацієнтів з первинною лімфедемою кінцівок: А – Дівчинка Г., 2 роки. Лімфедема лівої верхньої кінцівки; В – Дівчинка В., 8 років. Лімфедема обох верхніх кінцівок; С – Хлопчик Т., 4 місяці. Лімфедема лівої правої кінцівки.

рювання набряк є непостійним, він посилюється до кінця дня. З часом набряк набуває постійного характеру, що пов'язано з порушенням архітектоніки тканин. По мірі заміни багатого на протеїни ексудату на фіброзну тканину м'який пастозний набряк переходить у фіброзний стан, який характеризується утворенням товстого шару підшкірної сполучної тканини. Шкіра стає ригідною, твердою, при натискуванні пальцем не утворюються характерні ямки, шкіру неможливо зібрати у складку – симптом, описаний Stemmer та названий його іменем (Stemmer R., 1976).

По мірі прогресування фіброзу шкіра набуває вигляду «апелсьинової шкоринки», з'являються ділянки пігментації та боровдачасті розростання. На цьому етапі кінцівка має нерівну поверхню, може нагадувати бруківку, результатом локального лімфостазу в дермі є утворення множинних папілом (Stoberl C., Partsch H., 1988). Збільшення кінцівки в об'ємі стає причиною обмеження денної активності пацієнта. Особливо проблемним є ураження стопи, оскільки складно підібрати взуття.

Лімфедема уражає шкіру і підшкірну клітковину, тоді як м'язи, суглоби і кістки залишаються інтактними. Такі діти не мають тенденції до надмірного росту кінцівок.

Лімфедема зовнішніх статевих органів спричиняє істотний психологічний дискомфорт, однак сексуальні розлади чи безпліддя з лімфатичним набряком не пов'язують (MacLellan R. A. et al., 2015).

Клінічне обстеження пацієнта не можна вважати повним без зазначення стадії лімфедери, для визначення якої запропоновано численні класифікації.

Стадійна класифікація периферійної лімфедери була запропонована Міжнародним товариством лімфології у 1995 році та переглянута у 2013 році (Lee B. V. et al., 2013).

Стадія 0 (або Ia) – це латентний або субклінічний стан, при якому видимий набряк відсутній, проте наявні порушення транспорту лімфи. Вона може тривати місяцями і роками, до розвитку видимого потовщення кінцівки.

У I стадії відбувається рання акумуляція рідини з відносно високим вмістом протеїнів (порівняно з «веноним» набряком), яка може зменшуватися при піднятті кінцівки. Може з'являтися нерівність шкіри. У цій стадії розпочинається підвищена проліферація клітин.

У II стадії припідняття набряк кінцівки не зменшує, прогресує нерівномірне ущільнення шкіри, при пальцевому натисканні ямка не залишається. Ці зміни відбуваються внаслідок прогресування фіброзу.

Стадія III відповідає розвитку лімфостатичного елефантіазу (слоновості), для неї характерні щільний набряк шкіри

і підкірної клітковини, який не залежить від положення кінцівки і періоду доби, трофічні зміни шкіри, такі як акантоз, бородавчасті розростання, а також фіброзне переродження підшкірної клітковини.

Запропонована стадійна система враховує лише фізичні зміни кінцівок. Більш детальна і ємнісна класифікація повинна бути сформульована відповідно до поглибленого розуміння патогенетичних механізмів лімфедеди (походження і ступеня тяжкості лімфангїодисплазії, утруднення току лімфи і порушення функції лімфатичних вузлів, які повинні визначатися як анатомічні особливості і патофізіологічні тести) та генетичних чинників, які необхідно з'ясувати.

У кожній стадії використовується функціональна оцінка тяжкості лімфедеди, яка базується на різниці об'єму кінцівки; мінімальна (< 20 % збільшення), середня (20 – 40 % збільшення) і тяжка (> 40 % збільшення).

Тяжкість лімфедеди оцінюють враховуючи окружність кінцівки, рецидивні інфекційні та інші ускладнення. При встановленні діагнозу та плануванні терапії необхідно також враховувати якість життя пацієнта (соціальні, емоційні, фізичні обмеження тощо).

У 2002 році Л. М. Чернухою запропонована класифікація, згідно з якою виділяють 4 ступені лімфедеди залежно від локалізації набряку на кінцівці і процентного збільшення об'єму набряклої кінцівки по відношенню до здорової (Чернуха Л. М., 2002):

I – тимчасовий набряк;

II – лабільний набряк;

IIIА – стабільний набряк без фібредеди;

IIIБ – стабільний набряк з явищами фібредеди;

IV – фібредема.

В. В. Lee, С. L. Morgan, J. Bergan у 2005 (Lee В. В. et al., 2005) та 2008 (Lee В. В., Morgan С. L., 2008) роках запропонували класифікацію лімфедеди, яка базується на клінічних і лабораторних даних, а також на якості життя пацієнтів (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3. Клінічні і лабораторні (лімфосцинтиграфія) стадії лімфедеди (В. В. Lee, С. L. Morgan, J. Bergan)

Клінічні	Лабораторні
1	2
<p><i>Стадія I</i> Набряк: незначний або легко зменшується (оборотний) (+) Зміни шкіри: відсутні, без дерматофібросклерозу (ДФС) (-) Септичні ускладнення (системні та/або локальні): немає (-) Функціональні обмеження: немає (-) Обмеження денної активності: немає обмеження (-)</p>	<p><i>Стадія I</i> Поглинання лімфатичними вузлами: знижене (\pm) Шкірний зворотний рух: немає (-) Лімфатичні колатералі: добре візуалізуються (+) Основні лімфатичні колектори: знижена візуалізація (\pm) Очищення від радіоізотопів місця ін'єкції: знижене транспортування лімфою (\pm)</p>
<p><i>Стадія II</i> Набряк: незначний або зменшується прикладанням зусиль (\pm) Зміни шкіри: відсутні або мінімальні, без дерматофібросклерозу (ДФС) (-) Септичні ускладнення (системні та/або локальні): немає або рідкісні (\pm) Функціональні обмеження: незначні або середні (+) Обмеження денної активності: непостійні та /або середні обмеження (\pm)</p>	<p><i>Стадія II</i> Поглинання лімфатичними вузлами: від зниженої до повної відсутності (-) Шкірний зворотний рух: візуалізується (+) ПА: не перевищує $\frac{1}{2}$ іншої кінцівки ПВ: перевищує $\frac{1}{2}$ іншої кінцівки Лімфатичні колатералі: знижена візуалізація (\pm) Основні лімфатичні колектори: погана або відсутня візуалізація (\pm) Очищення від радіоізотопів місця ін'єкції: значно знижене (\pm)</p>

1	2
<p><i>Стадія III</i> Набряк: від середнього до тяжкого, зменшується мінімально або не зменшується (±) Зміни шкіри: середні, до вираженого ДФС (+) Септичні ускладнення (системні та/або локальні): часто, до 4 разів на рік (+) Функціональні обмеження: від середніх до виражених (+) Обмеження денної активності: часто і виражені (+)</p>	<p><i>Стадія III</i> Поглинання лімфатичними вузлами: знижене або відсутнє (-) Шкірний зворотний рух: візуалізується (+) Лімфатичні колатералі: погано візуалізуються (±) Основні лімфатичні колектори: не візуалізуються (-) Очищення від радіоізотопів місця ін'єкції: не очищується (-)</p>
<p><i>Стадія IV</i> Набряк: виражений, не має тенденції до зменшення (-) Зміни шкіри: виражені, з тяжким ДФС (+)</p>	<p><i>Стадія IV</i> Поглинання лімфатичними вузлами: відсутнє (-) Шкірний зворотний рух: погано або не візуалізується (-)</p>
<p>Септичні ускладнення (системні та/або локальні): дуже часто, більше 4 разів на рік (+) Функціональні обмеження: від середніх до тяжких (+) Обмеження денної активності: постійні і тяжкі обмеження (+)</p>	<p>Лімфатичні колатералі: не візуалізуються (-) Основні лімфатичні колектори: не візуалізуються (-) Очищення від радіоізотопів місця ін'єкції: не очищується (-)</p>

Примітка. Одержані дані: (+) наявні, (-) відсутні, (±) або обидва.

Чинники визначення клінічної стадії базуються насамперед на зміні шкіри і підшкірної клітковини, які визначають у ході опитування та фізикального обстеження пацієнта. Важливим є ступінь вираження дерматофібросклерозу. Незалежно оцінюють також наступні зміни: місцеві та/або системні інфекції, обмеження денної активності, яка ви-

значається на основі наступних суб'єктивних симптомів: біль, сенсорні скарги (тяжкість, напруженість, оніміння), тяжкість під час сну, при виконанні звичайної роботи або участі в спортивних іграх. Функціональні обмеження включають об'єктивні фізичні чинники, такі як сила ураженої кінцівки, об'єм кінцівки, обмеження в діапазоні рухів або обмеження рухомості (наприклад, пересування в інвалідному візку).

Лабораторні стадії базуються на результатах лімфангіосцинтиграфії, яку проводять до початку лікування і на його етапах, що допомагає визначити ефективність лікування і можливості прогресування захворювання (Lee B. B., Laredo J., 2011).

Об'єднання клінічних стадій з лабораторними обмеженнями покращили діагностичні можливості, особливо в клінічно складних випадках. Ця подвійна система дозволяє передбачити результати лікування та забезпечує більш раціональний підхід до вибору терміну і способу хірургічного втручання.

Якщо лімфангіосцинтиграфію виконати неможливо, можна застосувати інші діагностичні методики, такі як МРТ або КТ. Стадійність базується на численних ознаках, визначення стадії і тактики лікування вимагає мультидисциплінарного підходу і об'єднання різних досліджень.

Четверта стадія лімфедими визначає резистентність до лікувальних заходів у пацієнтів з багатьма ускладненнями, обмеженням функціональної активності, частими інфекціями, у яких хірургічне втручання може забезпечити покращення якості життя (Lee B. B., Bergan J. J., 2005).

Визначення якості життя пацієнтів проводиться впродовж курсу лікування. Оскільки всі ознаки є суб'єктивними, автори пропонують скористатися простою шкалою градації (табл. 3.4). Як додаткова діагностика, вона дозволить визначити вплив захворювання на пацієнта, його сім'ю, соціальну адаптацію, а також оцінити ефективність на етапах лікування.

Таблиця 3.4. Шкала якості життя

Відмінна 5 балів	Немає обмеження звичайної денної активності або додаткової активності (наприклад, хобі): фізичної, психологічної та/або соціально-економічної
Добра 3 бали	Деяке обмеження додаткової активності: фізичної, психологічної та/або соціально-економічної, без обмеження звичайної денної активності
Досить добра 1 бал	Істотне обмеження додаткової активності без обмеження денної активності: фізичної, психологічної та/або соціально-економічної, або непостійне деяке обмеження як денної, так і додаткової активності
Погана – 1 бал	Істотне обмеження як денної, так і додаткової активності, часто фізичної, психологічної та/або соціально-економічної
Дуже погана – 3 бали	Глибоке обмеження як денної, так і додаткової активності, або неможливість виконувати звичне навантаження без фізичної, психологічної, та/або соціально-економічної допомоги

Діагностика лімфедєми

Встановлення точного діагнозу лімфедєми для вибору тактики лікування є необхідним. У більшості пацієнтів діагноз встановлюють на основі анамнезу та фізикального обстеження. В інших випадках, на фоні морбідного ожиріння, гострої травми, інфекції, комбінованих уражень, наявності венозного, капілярного, артеріального компонента клінічна картина може бути нетиповою (Schook C. C. et al., 2011). Більше того, одностороння лімфедєма, особливо якщо вона виникає у більш пізньому віці, може бути спричинена пухлинним ураженням проксимальних груп лімфатичних вузлів. Тому певні додаткові обстеження перед призначенням лікування є необхідними (Schook C. C. et al., 2011).

Необхідно виключити системні причини набряків (Lee B. B., Laredo J., 2012), зокрема серцеву недостатність, гіпопротеїнемію, легеневу гіпертензію, гіпотиреодний стан.

Рентгенологічне обстеження кінцівок дозволяє виявити різницю в їх довжині, аномалії кісток, флеболіти у пацієнтів з поєднаними лімфатичними і венозними аномаліями.

Ультразвукове дослідження з доплерівським скануванням може підтвердити будь-які асоційовані венозні мальформації, такі як недостатність клапанів, ектазії, локалізовані розширення, аневризми. Це дослідження дозволить виключити венозну обструкцію як причину або фактор, що сприяє виникненню лімфатичного набряку, а також діагностувати кістозні ЛМ.

Доведену діагностичну цінність має ізотопна лімфографія, яку також називають лімфосцинтиграфією або лімфангіосцинтиграфією (ЛАС), вона дозволяє візуалізувати сітку лімфатичних судин. Лімфосцинтиграфія витіснила з ужитку лімфографію, яка є потенційно небезпечною, оскільки може викликати алергічні реакції та погіршити перебіг захворювання (O'Brien B., 1981).

Для проведення обстеження виконують ін'єкцію людського сироваткового альбуміну, міченого ^{99m}Tc , у I–II між пальцевому проміжку. Обстеження проводять для підтвердження або виключення лімфедеми як причини хронічного набряку. Ретельно фіксують час появи і активність в ділянці колінних суглобів, в паховій або пахвовій ділянці, наявність або відсутність великих лімфатичних колекторів, кількість і розміри лімфатичних судин і вузлів, наявність або відсутність зворотного току в шкірі (Szuba A., 2003).

МРТ та КТ черевної порожнини і малого таза, грудної клітки призначають для виключення пухлинних новоутворень. МРТ кінцівок дозволяє провести диференційний діагноз з ліпедемою, венозними мальформаціями, гіпертрофією м'яких тканин тощо. Для лімфедеми характерне потовщення підшкірної клітковини, яка має вигляд «медових стільників» (рис. 3.64, 3.65).

Ураження захоплює шкіру і підшкірну клітковину, а тканини, які розташовані нижче м'язової фасції, не змінені (Feins N. R., Greene A. K., 2013). При ліпедемі можна встанови-



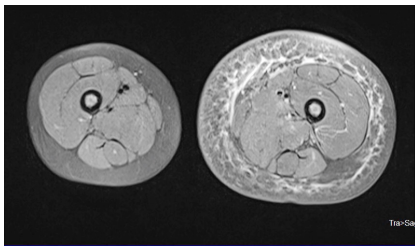
А



С



Д



В

Рис. 3.64. Дівчинка П., 3 роки, лімфедема лівої нижньої кінцівки і зовнішніх статевих органів: А – фото, збільшення в об'ємі лівої нижньої кінцівки і великої статевої губи. МРТ в режимі Т2, у трьох проекціях (В – аксіальна, С – коронарна, D – сагітальна) демонструє потовщення підкірної клітковини стегна і таза, рисунок у вигляді «медових стільників», товщина м'язів обох кінцівок однакова.

ти, що потовщення утворюється лише за рахунок підшкірної жирової клітковини.



А



В

Рис. 3.65. Дівчинка Г., 4 роки. Лімфедема лівої верхньої кінцівки. А – фото, В – МРТ в режимі Т2, коронарна проекція. Потовщення і «стільниковою» структура підшкірної клітковини верхньої кінцівки та грудної стінки зліва.

Генетичні дослідження проводять для визначення генетичних мутацій, що впродовж останніх років істотно змінило погляд на первинну лімфедему, оскільки верифіковано генетичні мутації стосовно багатьох її форм.

Слід обережно відноситися до проведення ексцизійної біопсії лімфатичних вузлів у випадку тривалого периферійного лімфатичного набряку, оскільки гістологічна інформація рідко буває специфічною, а видалення лімфатичного вузла може погіршити перебіг захворювання. Пункційну аспіраційну біопсію і цитологічне дослідження можна розглядати як альтернативу у випадку підозри на злоякісний характер ураження лімфатичних вузлів. Біопсія м'яких тканин також показана лише при підозрі на пухлинний процес, оскільки гістологічне дослідження лімфангіоматозно змінених тканин дає неспецифічну інформацію.

Лікування первинної лімфедemi

Основною метою лікування є досягнення кращої соціальної, функціональної і психологічної адаптації пацієнтів з лімфедемою. Лікувальні заходи спрямовані на покращення фізичних характеристик кінцівок, полегшення симптомів, запобігання прогресуванню захворювання та профілактику вторинних симптомів. Оскільки захворювання неможливо вилікувати радикально, освіта пацієнтів та їх батьків є необхідним компонентом лікування.

Лікування розпочинають з комбінованої фізичної терапії (КФТ) та/або комплексної протизастійної терапії. Застосовують двоетапну лікувальну програму. На першому етапі проводять мануальний лімфатичний дренаж, протизастійні вправи і еластичний бандаж кінцівки з метою компресії.

Мануальний дренаж являє собою спеціальну масажну техніку, при якій використовують дозований тиск для стимуляції току лімфи, перерозподілу рідини, що має за мету зменшення об'єму кінцівки (Kasseroller R. G., 1998). Проведення мануального лімфодренажу має виконувати спеціаліст, оскільки масаж недостатньої сили не дає ефекту, а прикладання надмірного тиску може призвести до розриву лімфатичних колекторів і погіршити перебіг захворювання. Мануальний лімфодренаж базується на фізіологічних принципах регулювання току лімфи, метою є стимулювання її руху від дистальних до проксимальних колекторів (Бенда К. и соавт., 1987). Існує думка, що мануальний лімфодренаж стимулює ангиогенез, а, отже, кількість функціонуючих лімфатичних судин може збільшуватися (Tretbar L. L. et al., 2008). Для дітей першого року життя лікувальні маніпуляції зазвичай обмежуються лімфодренажним масажем (рис. 3.66).

Додатково необхідно використовувати компресійний еластичний трикотаж з невеликим розтягненням. Для забезпечення тривалої компресії важливо використовувати якісні біоматеріали, оскільки компресійні пов'язки, накладені невірною, можуть бути марними або навіть шкідливими. Опти-



А



В

Рис. 3.66. Хлопчик К., первинна лімфедема обох нижніх кінцівок: А – фото у 6 місяців; В – через 5 місяців лікувального лімфодренажного масажу.

мальним є III ступінь компресії (30 – 60 мм рт. ст.). Для правильного одягання компресійного одягу необхідне навчання батьків і дітей спеціалістом, інколи використовують спеціальні пристосування для полегшення його одягання. Бандаж з використанням еластичних бинтів у дітей може бути потенційно небезпечним, оскільки компресія є нерівномірною і можлива травма лімфатичних судин в місцях більш високого тиску.

Апаратний пневмомасаж у програмі лікування застосовують зазвичай як другий етап. Найкраще використовувати програму з поступовим градієнтом тиску. Після процедури доцільно одягати облягаючий компресійний трикотаж з низьким розтягненням з метою підтримання ефекту зменшення набряку (рис. 3.67).

В процесі проведення лікувальних маніпуляцій необхідне ретельне спостереження з метою запобігання переміщенню набряку на проксимальну частину кінцівки чи зовнішні статеві органи або утворення фіброзно-склеротичного кільця біля основи кінцівки, що може погіршити транспорт лімфи.

Наступним етапом є використання зазначених методик для підтримання результату і запобігання реаккумуляції лімфи. Профілактика інфекційних ускладнень досягається шляхом ретельного догляду за шкірою, проведення гігієнічних



А



В

Рис. 3.67. Лікування лімфедєми: А – процедура апаратного пневмомасажу; В – компресійний трикотаж.

процедур з використанням антисептичних гелів, виявлення ранніх ознак інфекції. У випадку мінімальної травми необхідні негайні антисептичні заходи та використання антибактеріальних препаратів при появі ранніх симптомів інфекції. Призначення антибіотиків з профілактичною метою доцільне у пацієнтів, у яких виникає два або більше епізоди запалення м'яких тканин кінцівки протягом року.

Продукти харчування, які можуть покращити або погіршити перебіг лімфедєми, невідомі, проте перевагу слід надавати продуктам з низьким вмістом жирів, низькокалорійним, оскільки надмірна маса тіла посилює лімфатичний набряк.

Роль фармакологічних засобів у лікуванні лімфедєми не доведена. Діуретики є неефективними, інколи навіть шкідливими, оскільки можуть збільшувати концентрацію білка у міжклітинній рідині (Семал У. et al., 2011).

Мезотерапія (ін'єкції гіалуронідази або інших аналогічних препаратів з метою розчинення інтерстиціального матриксу)

не має доведеної ефективності, більше того, може бути шкідливою.

Бензопірони – біофлавіни не можуть розглядатися як альтернатива фізичним методам лікування.

Антибактеріальну терапію призначають у випадку інфекційних ускладнень, а також з профілактичною метою пацієнтам, у яких виникає понад 3 епізоди запалення протягом року.

Згідно з публікацією Погоджувального документу Міжнародної Організації Флебології (International Union of Phlebology (IUP)), виділено чотири різних хірургічних підходи до лікування первинної лімфедми. Кожен з них має визначені показання відповідно до стадії захворювання.

1. Реконструктивна хірургія з різними мікрохірургічними лімфовенозними анастомозами (Gloviczki P., 1999).

2. Реконструктивна хірургія з трансплантацією аутологічних лімфатичних вузлів. Описане успішне застосування у пацієнтів з лімфаденодисплазією, клінічна стадія II – III (Becker C. et al, 1991). Ефективність такої операції є спірною, клінічно не доведеною.

3. Резекційні (циторедукційні) оперативні втручання застосовують при масивних змінах кінцівок та істотній фіброзній індурації, у III – IV стадіях (Kim D. I. et al., 1998).

4. Ліпосакцію застосовують для видалення жирової тканини у пацієнтів з адипофіброзними розростаннями кінцівок у клінічній стадії II – III. Це втручання описано як ефективний метод лікування у пацієнтів із вторинною лімфедмою, у дітей воно може бути потенційно небезпечним, особливо у випадку наявності супутнього кістозного компонента (Lee B. B., 2010).

Кандидатів для реконструктивних мікрохірургічних операцій серед пацієнтів з первинною лімфедмою не так багато, оскільки анатомія стовбурових дефектів надзвичайно різноманітна та різні публікації описують неоднорідні інтраопераційні знахідки (Campisi S. et al., 2008), крім того, рідко вдається домогтися бажаних результатів. Існує дисонанс між оптимістичними даними про функцію лімфовенозних анастомозів в експерименті і песимістичними висновками ряду клініцистів,

що, можливо, пов'язано з тим, що при лімфедемі анастомози формуються на фоні порушеної будови і функції лімфатичних судин, на відміну від експерименту, де лімфатичне русло від початку інтактне (Дрюк М. Ф., 2008).

Ексцизійну, циторедукційну хірургію застосовують у пізніх, термінальних стадіях лімфедеми, коли більшість тканин фібротично змінені, всі лімфатичні судини пошкоджені, зміни тканин стають незворотними (Lee V. B. et al., 2005). У цій стадії причини виникнення захворювання істотно не впливають визначення способу операційного втручання (Lee V. B. et al., 2008). Метою операції є зменшення об'єму фібросклеротичної лімфедематозної тканини, зниження частоти інфекційних ускладнень і збільшення ефективності післяопераційної деконпресійної терапії.

У педіатричній практиці рішення про проведення ексцизійного оперативного втручання може прийматися лише консиліарно, за участі лікарів різних спеціальностей.

Виділяють наступні показання до ексцизійного оперативного втручання як додаткового способу лікування (Lee V. B., Andrade M., 2013):

- безуспішність комплексної протинабрякової терапії у пацієнтів з III або IV (термінальною) стадією лімфедеми;
- прогресування захворювання у кінцевих стадіях, незважаючи на максимально інтенсивне лікування протягом щонайменше двох років і констатування безуспішності лікування мультисциплінарною командою лікарів;
- збільшення частоти та/або тяжкості місцевих чи системних інфекційних ускладнень (понад 3 епізоди протягом року, незважаючи на адекватну антибактеріальну терапію);
- лімфосцинтиграфія демонструє прогресивне погіршення дренажної функції лімфатичної системи, зокрема, підвищення внутрішньодермального зворотного току, зниження поглинання лімфатичними вузлами, зниження швидкості очищення від радіоізотопів місця ін'єкції та зникнення колатералей.

Хірургічне лікування застосовують у випадку первинної лімфедеди зовнішніх статевих органів (Schook C. C. et al., 2014).

У випадку, якщо одночасно наявні первинна лімфедема та кістозна ЛМ, лікування слід концентрувати на кістозному ураженні (Lee B. V. et al., 2011). Наявність кістозних ЛМ погіршує перебіг лімфедеди, утруднюючи відтік лімфи.

Ускладнення лімфедеди

Слоновість (елефантіаз) можна розглядати як ускладнення або найтяжчу, кінцеву стадію лімфатичного набряку. Розвиток слоновості не залежить від причини захворювання. Фіброзні зміни тканин, нерівномірні жирові відкладення, ураження шкіри, такі як акантоми, бородавчасті розростання, призводять до істотної деформації кінцівки. У таких пацієнтів наявний тривалий анамнез набряку кінцівки, відсутність адекватного лікування, повторні епізоди інфекційних ускладнень. Стаз лімфи може бути причиною порушення метаболізму в жирових клітинах. За відсутності адекватного лікування первинна лімфедема може супроводжуватися локальним розростанням жирової клітковини. Якщо первинний лімфостаз поєднується з морбідним ожирінням, клінічні симптоми можуть бути значно тяжчими (Fife C. E., Carter M. J., 2008). Два найяскравіших характерних симптоми термінальної стадії лімфедеди описав Moritz Kaposi у 1880 році, задовго до встановлення її етіопатогенетичних чинників, взаємозв'язку елефантіазу і рецидивуючих епізодів інфекційних ускладнень: «після серії короткочасних парадоксальних епізодів запалення... (які) через п'ять–десять років ведуть до гіпертрофії шкіри і підшкірної клітковини».

Причиною вторинного елефантіазу є лімфатичний філяріоз, який є ендемічним захворюванням більш як у 80 країнах світу; понад 1,39 мільйона людей живе в районах ризику (Mendoza N., Li A. et al., 2009), тому у пацієнтів з лімфостазом необхідний ретельний збір епідеміологічного анамнезу, слід звертати увагу на подорожі в тропічні країни.

Клінічні ознаки слоновості зумовлені тяжкими змінами шкіри і підшкірної клітковини, зокрема фіброзом, гіперкератозом, верукозними і папіломатозними розростаннями, вузликочними ураженнями, що надає шкірі схожості з брукувкою. Бородавчасті розростання шкіри є місцями колонізації бактерій і грибів, садна і мокнення шкіри є вхідними воротами для інфекції. Зазвичай збудниками є грампозитивні мікроорганізми, які викликають флегмону, лімфангіїт, бешиху.

Інколи рецидивні шкірні інфекції можуть бути ранніми проявами лімфедеди, до появи видимого набряку кінцівки. Дарматолімфангіоаденіт може виникати як ускладнення обструктивної периферійної лімфедеди. Клінічними проявами захворювання є локальне ущільнення, болючість і гіперемія шкіри, червоні смуги за ходом поверхневих лімфатичних судин, збільшення регіональних лімфатичних вузлів і загальні симптоми, такі як гарячка, нездужання.

Рідкісним, проте потенційно летальним ускладненням лімфедеди є розвиток злоякісної пухлини, так званий синдром Stewart–Treves, який являє собою агресивну лімфангіосаркому. Синдром Stewart–Treves вперше описаний у жінки з постмастектомічним синдромом, хронічною лімфедедою верхньої кінцівки (Stewart F. W., Treves N., 1948, Chung K. C. et al., 2000). Іншими новоутвореннями, асоційованими з лімфедедою, є саркома Капоши, В-клітинна лімфома, епітеліально-клітинна карцинома і злоякісна фіброзна гістіоцитома.

Висновки

Лімфедема виникає в результаті порушення транспорту лімфи і клінічно проявляється збільшенням об'єму кінцівки.

Характерними ознаками лімфедеди є фіброзні зміни шкіри і підшкірної клітковини та прогресуючий щільний набряк.

Базові неінвазивні та мінімально інвазивні діагностичні процедури забезпечують точну діагностику і мультидисциплінарну спеціально орієнтовану послідовну лікувальну стратегію.

Лікування слід розпочинати з консервативних заходів.

Провідну роль в сучасних підходах до лікування первинної лімфедими відіграє комплексна протизастійна терапія, яка включає компресійний одяг, мануальний лімфодренаж, гігієнічні заходи, фізичні вправи, що стимулюють транспорт лімфи, і пневматичну компресійну терапію.

У випадку неефективності консервативної терапії виконують хірургічні втручання – реконструктивні або резекційні. Ефективність операційних втручань підвищують компресійні і лімфодренувальні заходи у післяопераційному періоді.

Перелік літературних джерел

1. Acevedo J. L. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review / J. L. Acevedo, R. K. Shah, S. E. Brietzke // *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. – 2008. – Vol. 138(4). – P. 418–424.
2. Adams M. T. Head and Neck Lymphatic Malformation Treatment. A Systematic Review / M. T. Adams, B. Saltzman, J. A. Perkins // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2012. – Vol. 147. – P. 627–639.
3. Percutaneous sclerotherapy for lymphatic malformations: a retrospective analysis of patientevaluated improvement / A. I. Alomari, V. E. Karian, D. J. Lord // *J. Vasc. Interv. Radiol*. – 2006. – Vol. 17. – P. 1639–1648.
4. Free lymphatic transplantation / C. Becker, G. Hidden, S. Godart [et al.] // *European J. Lymphol*. – 1991. – Vol. 6(2). – P. 75–80.
5. Belov S. Classification of congenital vascular defects / S. Belov // *Int. Angiol*. – 1990. – Vol. 9(3). – P. 141–146.
6. Multimodality Treatment of Pediatric Lymphatic Malformations of the Head and Neck Using Surgery and Sclerotherapy/ S. J. Boardman, L. A. Cochrane, D. Roebuck [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 2010. – Vol. 136(3). – P. 270–276.
7. Boon L. M. Molecular genetics of Vascular malformations. In: J. B. Mulliken, P. E. Burrows, S. J. Fishman, editors. *Mulliken & Young's Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations*. NewYork, United States of Americ : Oxford University Press, 2013. – P. 327–375.
8. Pulmonary lymphangiectasia revisited / S. Bouchard, M. Di Lorenzo, S. Youssef [et al.] // *J. Pediatr. Surg*. – 2000. – Vol. 35(5). – P. 796–800.
9. Brieler H. S. Das Stewart-Treves Syndrom / H. S. Brieler, H. Müller-Wiefel // *Folia Angiol*. – 1975. – Vol. 23. – P. 129–130.

10. Brorson H. Adipose tissue in lymphedema: the ignorance of adipose tissue in lymphedema / H. Brorson // *Lymphology*. – 2004. – Vol. 37 – P. 175–177.
11. Brouillard P. Genetics of lymphatic anomalies / P. Brouillard, L. Boon, M. Vikkula // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124(3). – P. 898–904.
12. Butler M. G. Lymphatic Development / M. G. Butler, S. Isogai, B. M. Weinstein // *Birth Defects Res. C Embryo Today*. – 2009. – Vol. 87(3). – P. 222–231.
13. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience / A. M. Cahilla, E. Nijsa, D. Ballaha [et al.] // *J. of Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 46 (11). – P. 2083–2095.
14. Pediatric lymphedema and correlated syndromes: role of microsurgery / C. Campisi, E. Da Rin, C. Bellini [et al.] // *Microsurgery*. – 2008. – Vol. 28(2). – P. 138–142.
15. Cemal Y. Preventative measures for lymphedema: Separating fact from fiction / Y. Cemal, A. Pusic, B. J. Mehrara // *J. Am. Coll Surg.* – 2011. – Vol. 213(4). – P. 543–551.
16. Similar histologic features and immunohistochemical staining in microcystic and macrocystic lymphatic malformations / E. Y. Chen, S. L. Hostikka, S. Oliaei [et al.] // *Lymphat. Res. Biol.* – 2009. – Vol. 7 – P. 75–80.
17. Generalized lymphatic malformation with chylothorax: long-term management of a highly morbid condition in a pediatric patient / W. Chen, D. Adams, M. Patel [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2013. – Vol. 48 (3). – P. e9–12.
18. Surgical excision of cervicofacial giant macrocystic lymphatic malformations in infants and children / W. Chen, B. Zhang, J. Wang [et al.] // *International J. of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2009. – Vol. 73. – P. 833–837.
19. Percutaneous sclerotherapy of massive macrocystic lymphatic malformations of the face and neck using fibrin glue with OK-432 and bleomycin // W-l Chen, Z-q Huang, Q Chai [et al.] // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2011. – Vol. 40 (6). – P. 572–576.
20. Chikly B. Who discovered the lymphatic system / B. Chikly // *Lymphology*. – 1997. – Vol. 30. – P. 186–193.
21. Choi I. The New Era of the Lymphatic System: No Longer Secondary to the Blood / I. Choi, S. Lee, Y.-K. Hong. – in *Angiogenesis. Biology and Pathology*. Edited by M. Klagsbrun, P. A. D'amore – CSH Press, Gold Spring harbor, New York, 2012. – P. 113–135.
22. Chung K. C. Lymphangiosarcoma (Stewart-Treves syndrome) in post-mastectomy patients. A review / K. C. Chung, H. J. Kim, L. L. Jeffers // *J. Hand Surg.* – 2000. – Vol. 25. – P. 1163–1168.
23. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review / P. Churchill, D. Otal, J. Pemberton [et al.] // *J. of Pediatr. Surg.* – 2011. – Vol. 46. – P. 912–922.

24. Claesson G. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children) / G. Claesson, R. Kuylenstierna // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2002. – Vol. 65. – P. 1–6.

25. Cox J. A. Vascular Malformations: A Review / J. A. Cox, E. Bartlett, E. I. Lee // *Semin. Plast. Surg.* – 2014. – Vol. 28(2). – P. 58–63.

26. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations / C. Danial, A. L. Tichy, U. Tariq [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol. 70 (6). – P. 1050–1057.

27. Dasgupta R. Management of visceral vascular anomalies / R. Dasgupta, S. J. Fishman // *Seminars in Ped. Surg.* – 2014. – Vol. 23. – P. 216–220.

28. De Serres L. M. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging / L. M. De Serres, K. C. Sie, M. A. Richardson // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1995. – Vol. 121 (5). – P. 577–582.

29. Dubois J. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know / J. Dubois, M. Alison // *Pediatr. Radiol.* – 2010. – Vol. 40 (6). – P. 895–905.

30. Elluru R. G. Cervicofacial vascular anomalies II. Vascular malformations / R. G. Elluru, R. G. Azizkhan // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 15 (2). – P. 133–139.

31. Elluru R. G. Lymphatic malformations: Diagnosis and management / R. G. Elluru, K. Balakrishnan, H. M. Padua // *Seminars in Ped Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 178–185.

32. Enjolras O. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations // Odile Enjolras, Michel Wassef, Rene Chapot. – Hardback, 2007. – 310 p.

33. Feins N. R. Primary lymphedema In: Mulliken & Young's Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 1056–1076.

34. Fife C. E. Lymphedema in the morbidly obese patient: unique challenges in a unique population / C. E. Fife, M. J. Carter // *Ostomy Wound Manage.* – 2008. – Vol. 54. – P. 44–56.

35. Fishman S. J. Slow-flow vascular malformations. In: J. B. Mulliken, P. E. Burrows, S. J. Fishman, editors. *Mulliken & Young's Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations.* New York, United States of America: Oxford University Press, 2013. – P. 562–594.

36. Fishman S. J. Truncal, visceral and genital vascular malformations In: J. B. Mulliken, P. E. Burrows, S. J. Fishman, editors. *Mulliken & Young's Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations.* New York, United States of America: Oxford University Press, 2013. – P. 966–1016.

37. Life-threatening anomalies of the thoracic duct: anatomic delineation dictates management / S. J. Fishman, P. E. Burrows, J. Upton, W. H. Hendren // *J. Pediatr. Surg.* – 2001. – Vol. 36 (8). – P. 1269–1272.
38. Gloviczki P. Review. Principles of surgical treatment of chronic lymphoedema / P. Gloviczki // *Int. Angiol.* – 1999. – Vol. 18(1). – P. 42–46.
39. Periorbital lymphatic malformation: clinical course and management in 42 patients / A. K. Greene, P. E. Burrows, L. Smith, J. B. Mulliken // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2005. – Vol. 115 – P. 22–30.
40. Hochman M. Current knowledge and management of vascular anomalies II: malformations M. Hochman, D. M. Adams, T. D. Reeves // *Arch. Facial Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 13(3). – P. 425–433.
41. Sclerotherapy for cervical cystic lymphatic malformations in children. Our experience with computed tomography-guided 98% sterile ethanol insertion and a review of the literature / P. Impellizzeri, C. Romeo, F. A. Borruto [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2010. – Vol. 45 (12). – P. 2473–2478.
42. Doxycycline sclerotherapy for pediatric head and neck macrocystic lymphatic malformations: A case series and review of the literature / N. Jamal, S. Ahmed, T. Miller [et al.] // *International J. of Pediatric Otorhinolaryngology.* – 2012. – Vol. 76. – P. 1127–1131.
43. Joshi M. Simple lymphangioma to generalized lymphatic anomaly: role of imaging in disclosure of a rare and morbid disease / M. Joshi, D. S. Phansalkar // *Case Rep. Radiol.* – Vol. 2015 – 5 p.
44. Kanter M. A. The lymphatic system: an historical perspective / M. A. Kanter // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1987. – Vol. 79(1). – P. 131–139.
45. Kaposi M. *Leçons sur les Maladies de la Peau*, Masson, Paris, 1881. French translation of *Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten in vorlesungen* / M. Kaposi. – Wien-Lepzig, Wien, 1880. – P. 125–127.
46. Kasseroller R. G. The Vodder School: the Vodder method / R. G. Kasseroller // *Cancer.* – 1998. – Vol. 83 (12). – P. 2840–2842.
47. Khunger N. Lymphatic Malformations: Current Status / N. Khunger // *J. Cutan Aesthet. Surg.* – 2010. – Vol. 3 (3) – P. 137–138.
48. Excision of subcutaneous tissue and deep muscle fascia for advanced lymphedema / D. I. Kim, B. B. Lee, S. Huh [et al.] // *Lymphology.* – 1998. – Vol. 31. – P. 190–194.
49. Kim D. W. OK-432 sclerotherapy of lymphatic malformation in the head and neck: factors related to outcome / D. W. Kim // *Pediatr. Radiol.* – 2014 – Vol. 44 (7). – P. 857–862.
50. Splenic lymphangioma: US and CT diagnosis and clinical manifestations / T. Komatsuda, H. Ishida, K. Konno [et al.] // *Abdominal Imaging.* – 1999. – Vol. 24 (4). – P. 414–417.

51. Konez O. Magnetic resonance of vascular anomalies / O. Konez, P. E. Burrows // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 2002. – Vol. 10(2). – P. 363–388.
52. Kozakevich H. P. W. *Histopathology of Vascular Malformations* / in Mulliken & Young's *Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations* / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 480–507.
53. Gorham–Stout disease and generalized lymphatic anomaly – clinical, radiologic, and histologic differentiation / S. Lala, J. B. Mulliken, A. I. Alomari [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2013 – Vol. 42. – P. 917–924.
54. MR lymphangiography in infants, children, and young adults // T. Laor, F. A. Hoffer, P. Burrows, H. P. Kozakewich // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1998. – Vol. 171 (4). – P. 1111–1117.
55. Lee B. B. Critical issues on the management of congenital vascular malformation / B. B. Lee // *Annals. Vasc. Surg.* – 2004. – Vol. 18 – P. 380–392.
56. Current concepts in lymphatic malformation / B. B. Lee, Y. W. Kim, J. M. Seo [et al.] // *J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 39 (1). – P. 67–81.
57. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013 / B. B. Lee, M. Andrade, P. L. Antignani [et al.] // *Int. Angiol.* – 2013. – Vol. 32 (6). – P. 541–574.
58. Supplemental surgical treatment to end stage (stage IV –V) of chronic lymphedema / B. B. Lee, Y. W. Kim, D. I. Kim [et al.] // *Int. Angiol.* – 2008. – Vol. 27 (5). – P. 389–395.
59. Terminology and classification of congenital vascular malformations / B. B. Lee, J. Laredo, T. S. Lee [et al.] // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22 (6). – P. 249–252.
60. Lee B. B. *Lymphedema A Concise Compendium of Theory and Practice* / B. B. Lee, J. Bergan, S. G. Rockson. – Springer-Verlag London Limited, 2011. – 599 p.
61. Lee B. B. New clinical and laboratory staging systems to improve management of chronic lymphedema / B. B. Lee, J. J. Bergan // *Lymphology.* – 2005. – Vol. 38 (3). – P. 122–129.
62. Lee B. B. Contemporary role of lymphoscintigraphy: we can no longer afford to ignore! / B. B. Lee, J. Laredo // *Phlebology.* – 2011. – Vol. 26. – P. 177–178.
63. Classification and Staging of Lymphedema / In: L. L. Tretbar, Ch. L. Morgan, B. B. Lee [et al.]. – Springer-Verlag London Ltd, 2008. – P. 21–30.
64. Lee B. B. Primary Lymphoedema and Lymphatic Malformation: Are they the Two Sides of the Same Coin? / B. B. Lee, J. L. Villavicencio // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 39. – P. 646–653.

65. Lee S. Y. Congenital pulmonary lymphangiectasia with chylothorax / S. Y. Lee, S. R. Yang, K. R. Lee // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2002. – Vol. 10 (1). – P. 76–77.
66. Lencer W. I. Patching a Leaky Intestine / W. I. Lencer // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359 (5). – P. 526–528.
67. Levick J. R. An introduction to cardiovascular physiology, 5th edition / J. R. Levick. – Hodder Arnold, London: 2010. – P. 204–212.
68. Love Z. Low-flow vascular malformations of the head and neck: clinicopathology and image guided therapy / Z. Love, D. P. Hsu // *J. NeuroIntervent. Surg.* – 2012. – Vol. 4. – P. 414–425.
69. Lymphatic and Other Vascular Malformative/Overgrowth Disorders Are Caused by Somatic Mutations in PIK3CA / V. L. Luks, N. Kamitaki, M. P. Vivero [et al.] // *R. J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 166 (4). – P. 1048–1054.
70. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432 / C. Luzzatto, P. Midrio, Z. Tchaprassian, M. Guglielmi // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – Vol. 82. – P. 316–318.
71. Management of primary and secondary lymphedema: analysis of 225 referrals to a center / R. A. Maclellan, R. A. Couto, J. E. Sullivan [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2015. – Vol. 75(2). – P. 197–200.
72. Maclellan R. A. Lymphedema / R. A. Maclellan, A. K. Greene // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 191–197.
73. First-Trimester Septated Cystic Hygroma: Prevalence, Natural History, and Pediatric Outcome / F. D. Malone, R. H. Ball, D. A. Nyberg [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2005. – Vol. 106 (2). – P. 288–294.
74. Increased Expression of Urinary Matrix Metalloproteinases Parallels the Extent and Activity of Vascular Anomalies / J. J. Marler, S. J. Fishman, S. M. Kilroy [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116 – P. 38–45.
75. Prenatal diagnosis of vascular anomalies / J. J. Marler, S. J. Fishman, J. Upton [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2002. – Vol. 37(3). – P. 318–326.
76. Mattassi R. Hemangiomas and Vascular Malformations An Atlas of Diagnosis and Treatment / edited by R. Mattassi, D. A. Loose, M. Vaghi. – Springer Verlag Italia: 2009. – 321 p.
77. A Case of a Central Conducting Lymphatic Anomaly Responsive to Sirolimus / A. McCormick, S. Rosenberg, K. Tier, A. Balest // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 137 (1). – P. 2015–2694.
78. Abdominal cystic lymphangiomas in pediatrics: surgical approach and outcomes / R. Méndez-Gallart, A. Bautista, E. Estévez, P. Rodríguez-Barca // *Acta. Chir. Belg.* – 2011. – Vol. 111 (6). – P. 374–377.
79. Filariasis: diagnosis and treatment / N. Mendoza, A. Li, A. Gill, S. Tyring // *Dermatol. Ther.* 2009. – Vol. 22(6). – P. 475–490.

80. Outcome of children with pulmonary lymphangiectasis / N. Mettauer, S. Agrawal, C. Pierce [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2009. – Vol. 44 (4). – P. 351–357.
81. Milroy W. An undescribed variety of hereditary oedema / W. Milroy // *NY Med. J.* – 1892. – Vol. 56 – P. 505–508.
82. Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas / H. I. Molitch, E. C. Unger, C. L. Witte, E. Van Sonnenberg // *Radiology.* – 1995. – Vol. 194 (2). – P. 343–347.
83. Moukaddam H. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors / H. Moukaddam, J. Pollak, A. H. Haims // *Skeletal Radiology.* – 2009. – Vol. 38, No. 6. – P. 535–547.
84. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations / T. Muir, M. Irsten, P. Fourie [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2004. – Vol. 19 (12). – P. 766–773.
85. Nguyen H-L. Genetics of vascular malformations / H-L. Nguyen, L. M. Boon, M. Vikkula // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 221–226.
86. Niramis R. Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients / R. Niramis, S. Watanatittan, T. Rattanasuwan // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2010. – Vol. 20 (3). – P.178–182.
87. Nonne M. Vier Felle von Elephantiasis congenita hereditaria / M. Nonne // *Virchows Arch.* – 1891. – Vol. 125. – P. 189–196.
88. Effect of Lymphangiography on Lymphedema / B. O'Brien, S. Das, J. Franklin, W. Morrison // *Plastic & Reconstructive Surgery.* – 1981. – Vol. 68 (6). – P. 922–926.
89. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children / S. Ogita, T. Tsuto, K. Tokiwa, T. Takahashi // *Br. J. Surg.* – 1987. – Vol. 74 (8). – P. 690–691.
90. OK 432 therapy for unresectable lymphangiomas in children / S. Ogita, T. Tsuto, E. Deguchi [et al.] // *J. Ped. Surg.* – 1991. – Vol. 26. – P. 263–270.
91. Ogita S. OK-432 Therapy for Lymphangioma in Children: Why and How Does It Work? / S. Ogita, T. Tsuto, K. Nakamura [et al.] // *J. of Pediatric Surgery.* – 1996. – Vol. 31. – P. 477–480.
92. Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma / A. Okada, A. Kubota, M. Fukuzawa [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1992. – Vol. 27 (4). – P. 440–443.
93. Olszewski W. L. Anatomy of the Lymphatic System and Its Disorders / In: B. B. Lee, J. Bergan, S. G. Rockson. – *Lymphedema A Concise Compendium of Theory and Practice* // Springer-Verlag London Limited, 2011. – P. 49–56.

94. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis / H. J. Paltiel, P. E. Burrows, H. P. Kozakewich [et al.] // *Radiology*. – 2000. – Vol. 214. – P. 747–754.
95. Lymphatic malformations: current cellular and clinical investigations / J. A. Perkins, S. C. Manning, R. M. Tempero [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2010. – Vol. 142(6) – P. 789–794.
96. Lymphatic malformations: review of current treatment / J. A. Perkins, S. C. Manning, R. M. Tempero [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2010. – Vol. 142. – P. 795–803e1.
97. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature / M. T. Poldervaart, C. C. Breugem, L. Speleman, S. Pasmans // *J. Craniofac. Surg.* – 2009. – Vol. 20 (4). – P. 1159–1162.
98. Mesenteric cysts associated with recurrent small-bowel volvulus: cause or effect? / S. M. Prabhu, R. Anand, M. K. Narula [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 30 (10). – P. 858–862.
99. Recurrent Hepatic Lymphangiomas after Orthotopic Liver Transplantation / S. H. Ra, R. F. Bradley, M.C. Fishbein [et al.] // *Liver transplantation*. – 2007. – Vol. 13. – P. 1593–1597.
100. Rautio R. Endovascular treatment of peripheral low-flow vascular malformations. Clinical, radiological and economic results / Riitta Rautio // *Tampereen Yliopistopaino Oy – Juvenes Print, Tampere, 2004.* – 66 p.
101. Richter G. T. Hemangiomas and Vascular Malformations: Current Theory and Management / G. T. Richter, A. B. Friedman // *Internat. J of Pediatrics*. – 2012. – Vol. 2012. – P.1–10.
102. Rockson S. G. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease / S. G. Rockson // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52 (10). – P. 799–806.
103. Rockson S. G. Lymphedema. *Curr Treat Options* / S. G. Rockson // *Cardiovasc. Med.* – 2000. – Vol. 2 (3). – P. 237–242.
104. Lymphangioma: Is intralesional bleomycin sclerotherapy effective? / Z. Rozman, R. R. Thambidorai, A. M. Zaleha [et al.] // *Biomed. Imaging Interv. J.* – 2011. – Vol. 7 (3). – P. e18.
105. Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: a 5-year experience at a single United Kingdom unit / D. C. Sainsbury, G. Kessell, A. J. Fall [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 127 (5). – P. 031–2044.
106. Male genital lymphedema: clinical features and management in 25 pediatric patients / C. C. Schook, A. M. Kulungowski, A. K. Greene, S. J. Fishman // *J. Pediatr. Surg.* – 2014. – Vol. 49 (11). – P. 1647–1651.
107. Differential diagnosis of lower extremity enlargement in pediatric patients referred with a diagnosis of lymphedema / C. C. Schook, J. B. Mulliken, S. J. Fishman [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 127. – P. 1571–1581.

108. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients / C. C. Schook, J. B. Mulliken, S. J. Fishman [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 127 – P. 2419–2431.

109. Singh P. Giant neonatal thoraco-abdominal lymphatic malformations treated with sildenafil: a case report and review of the literature / P. Singh, P. Singh, D. Mundy // *J. Neonatal. Perinat. Med.* – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 89–92.

110. Skandalakis J. E. Anatomy of the lymphatics / J. E. Skandalakis, L. J. Skandalakis, P. N. Skandalakis // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2007. – Vol. 16 (1). – P. 1–16.

111. Efficacy and Safety of OK-432 Immunotherapy of Lymphatic Malformations / M. C. Smith, M. B. Zimmerman, D. K. Burke [et al.] // *J. Laryngoscope.* – 2009. – Vol. 119. – P. 107–115.

112. Smith R. J. Lymphatic malformations / R. J. Smith // *Lymphat. Res. Biol.* – 2004. – Vol. 2 – P. 25–31.

113. Smithers C. J. Vascular anomalies / in K. W. Ashcraft, T. M. Holder. – *Pediatric Surgery: W.B. Saunders Co, Philadelphia, 2010.* – P. 982–996.

114. Stemmer R. A clinical symptom for the early and differential diagnosis of lymphedema / R. Stemmer // *Vasa.* – 1976. – Vol. 5 – P. 261–262.

115. Stewart F. W. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica / F. W. Stewart, N. Treves // *Cancer.* – 1948. – Vol. 1 – P. 64–81.

116. Stoberl C. Congestive lymphostatic papillomatosis / C. Stoberl, H. Partsch // *Hautarzt.* – 1988. – Vol. 39 (7). – P. 441–446.

117. Sildenafil for severe lymphatic malformations / G. L. Swetman, D. R. Berk, S. S. Vasanawala // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366(4). – P. 384–386.

118. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema / A. Szuba, W. S. Shin, H. W. Strauss, S. Rockson // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – P. 43–57.

119. Trenor C. C. Complex lymphatic anomalies / C. C. Trenor, G. Chaudry // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 178–185.

120. Lymphedema: diagnosis and treatment / L. L. Tretbar, Ch. L. Morgan, B. B. Lee [et al.]. – Springer-Verlag London Ltd, 2008. – 73 p.

121. Structure and Function of the Lymphatic System / In: L. L. Tretbar, Ch. L. Morgan, B. B. Lee [et al.]. – Springer-Verlag London Ltd, 2008. – P. 1–11.

122. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US / I. Trop, J. Dubois, L. Guibaud, G. Beaudoin // *Radiology.* – 1999. – Vol. 212 (3). – P. 841–845.

123. Umezawa H. Purification of bleomycins / H. Umezawa // *J. Antibiot.* – 1966. – Vol. 19 – P. 21–215.

124. Van der Putte S. C. The embryonic development of the main lymphatics in man / S. C. Van der Putte, J. van Limborgh // *Acta Morphol. Neerl-Scand.* – 1980. – Vol. 18 – P. 323–335.

125. Lymphedema-distichiasis syndrome: a distinct type of primary lymphedema caused by mutations in the FOXC2 gene / M. Vreeburg, M. V. Heitink, R. J. Damstra [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 47, Suppl. 1 – P. 52–55.

126. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136 (1). – P. e203–e215.

127. Weeda V. B. Mesenteric cystic lymphangioma: a congenital and an acquired anomaly? Two cases and a review of the literature / V. B. Weeda, K. A. Booij, D. C. Aronson // *J. Pediatr. Surg.* – 2008. – Vol. 43 (6). – P. 1206–1208.

128. Analysis of Cytokine Levels in Human Lymphangiomas / S. Wiegand, B. Eivazi, S. Sel [et al.] // *In vivo.* – 2008. – Vol. 22. – P. 253–256.

129. Sclerotherapy of Lymphangiomas of the Head and Neck / S. Wiegand, B. Eivazi, A. P. Zimmermann [et al.] // *Head and Neck.* – 2011. – P. 1649–1655.

130. An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype / J. T. Wigle, N. Harvey, M. Detmar // *EMBO J.* – 2002. – Vol. 21 (7). – P. 1505–1513.

131. Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology / M. H. Witte, K. Jones, J. Wilting [et al.] // *Cancer Metastasis Rev.* – 2006. – Vol. 25 (2). – P. 159–184.

132. Yura J. Bleomycin treatment for cystic hygroma in children / J. Yura // *Arch. Jap. Chir.* – 1977. – Vol. 5 (46). – P. 607–614.

133. Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: embryology and pathogenesis / D. P. Zadvinskis, M. T. Benson, H. H. Kerr [et al.] // *Radiographics.* – 1992. – Vol. 12 (6). – P. 1175–1189.

134. Comparison between absolute ethanol and bleomycin for the treatment of venous malformation in children / J. Zhang, H. B. Li, S. Y. Zhou // *Exp. Ther. Med.* – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 305–309.

135. *Анатомия человека: в 2 томах / под ред. Сапина М.Р. – Т. 1. – М., 2001 – 640 с.*

136. *Лимфэдема конечностей / К. Бенда, А. Ф. Цыб, Л. Баржинка [и др.]. – Прага: Авиценум, 1987 – С. 15 – 56.*

137. *Глянцев С. П. История сосудистой хирургии в России. Часть 1. Хронология основных событий и фактов (1710–2008 гг.) (рус.). – М. : ЗАО «Инфомедиа Паблишерз», 2011. – С. 4–8.*

138. Дрюк М. Ф. Лімфатичні мальформації – сучасний погляд на клінічні форми та тактику хірургічного лікування / М. Ф. Дрюк, Д. Б. Домбровський // Хірургія дит. віку. – 2008. – № 4 (21) – С. 35.

139. Кривченя Д. Ю. Лікування лімфатичних мальформацій голови і шиї у дітей / Д. Ю. Кривченя, І. М. Бензар // Науковий вісник Ужгородського університету: серія «Медицина». – 2012. – вип. 2 (44). – С. 43–48.

140. Кривченя Д. Ю. Міні-інвазивний спосіб лікування лімфатичних мальформацій у дітей / Д. Ю. Кривченя, І. М. Бензар // Хірургія дитячого віку. – 2012. – № 4 – С. 14–18.

141. Неонатальная хирургия / под ред. И. Ф. Исакова, Н. Н. Володина, А. В. Гераськина – М. : Издательство «Династия», 2011 – С. 185–187.

142. Привес М. Г. Анатомия человека / М. Г. Привес, М. К. Лысенков, В. И. Бушкович / под ред. М. Г. Привеса – 9 изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1985 – С. 454–472.

143. Чернуха Л. М. Синдром хронической лимфовенозной недостаточности нижних конечностей. Современный взгляд на проблему / Л. М. Чернуха // Клінічна хірургія – № 4 – 2002 – С. 15–23.

Розділ 4. Артеріовенозні мальформації

Визначення, загальні характеристики АВМ

Артеріовенозні мальформації (АВМ) є вродженими вадами розвитку як артеріальних, так і венозних судин, результатом яких є формування сполучення між судинами різного походження та діаметра (Uller W. et al., 2014). Це сполучення може бути як безпосереднім (прямим), так і через ретикулярну структуру, яка являє собою сітку диспластичних дрібних судин, у яких порушено дозрівання до капілярів, і носить назву «nidus» (гніздо, розсадник). В основі формування АВМ лежить шунтування між високошвидкісними низькорезистентними артеріальними судинами і венозною системою через різноманітні фістули (Lee B. B., 2009).

Незалежно від наявності чи відсутності «гнізда», всі АВМ демонструють швидкий кровотік через макро- та мікрофістульні комунікації між артеріальною і венозною системами. Завдяки наявності унікальних артеріовенозних сполучень АВМ мають різноманітні клінічні прояви, непередбачуваний перебіг, складний анатомічний, патофізіологічний і гемодинамічний статус (Lee B. V., 2009). Зміни гемодинаміки можуть бути центральними, периферійними і локальними, втягуючи артеріальну, венозну і лімфатичну системи. Ці характеристики визначають АВМ як гемодинамічно найскладніший вид судинних мальформацій, які уражають як артеріальну, так і венозну систему. Клінічними проявами АВМ є серцева недостатність, артеріальні ураження (ішемія, гангрена), дистальна хронічна венозна недостатність, лімфатичний набряк у результаті венозної гіпертензії. Ці ураження чинять також механічний вплив на навколишні тканини і органи з високим ризиком ускладнень у ході лікування та високою частотою ускладнень після лікування. Серед усіх видів вроджених судинних аномалій АВМ є найскладнішими для лікування і прогнозу, оскільки рецидиви після емболізації виникають з частотою понад 80 %, що більше, ніж при злоякісних новоутвореннях (Liu A. S. et al., 2010; Richter G. T., Suen J. Y., 2010).

Найчастіше АВМ локалізуються в ділянці голови і шиї (47,4 %) та кінцівок (28,5 %) (Greene A. K., Orbach D. B., 2011).

Термінологія стосовно АВМ у загальній медичній літературі є неспецифічною та нерідко заплутаною. АВМ необхідно диференціювати як від інших форм судинних мальформацій, так і від гемангіом, які є судинними пухлинами, що чітко визначено Mulliken et al. (Mulliken J. B., Glowacki J., 1982). Гемангіоми та інші судинні пухлини мають відмінні клінічний перебіг, етіологію, гістологічні та патофізіологічні особливості, тому не можуть розглядатися разом з судинними мальформаціями (Lee B. V. et al., 2007; Lee B. V., 2012).

Усі АВМ є шунтуючими, з наявністю нориці, незалежно від того, мають вони «гніздо» чи ні. Відповідно до субкласифікації ISSVA виділяють «АВ фістулу» (АВФ) та «АВ мальформацію» (АВМ), що спричиняє помилкові твердження щодо наявності фістули у складі мальформації. Базуючись на цьому твердженні «фістулу» часто описують як «пряме» сполучення без вогнища, тоді як безнорицеву АВМ описують як ураження з наявністю вогнища. Проте не існує АВМ без сполучення між артерією і веною, яке забезпечує шунтування зі швидким кровотоком (Lee et al., 2013). Завдяки унікальній ембріології АВМ, що виникають як результат порушення на різних стадіях ембріогенезу, усі АВМ є «фістульними» за походженням. Диференціювання є лише за наступними категоріями: агенезія-аплазія-гіпоплазія-дисплазія-гіперплазія. Додаткові дегенеративні пошкодження мають вторинний характер (Leu H. D., 1990).

Термін «гніздо» (розсадник, вогнище) є клінічним терміном, впровадженим радіологами для опису вузла артеріовенозних комунікацій малого діаметра, які заповнюються контрастом під час ангіографії або інших способів візуалізації. «Гніздо» не є гістологічною чи анатомічною структурою, проте є описовим терміном для конгломерату кровоносних судин, які входять до складу АВМ (John L., Doppman J. L., 1971). «Гніздо» представлене конгломератом диспластичних пульсуючих, звивистих судин між артеріями і венами, на відміну від великих, індивідуальних АВ фістул.

Класифікація АВМ

Попередні системи класифікації і термінології вроджених судинних дефектів не забезпечували необхідного анатомічного, патофізіологічного та клінічного диференціювання різних видів судинних мальформацій, що дозволяло б встановити відповідний діагноз, діагностичні і лікувальні маніпуляції. У 1964 році Malan and Puglionisi вперше запропонували класи-

фікацію, у якій розрізняли венозні, артеріальні та інші асоційовані мальформації (Malan E., Puglionisi A., 1964). Імовірно, ця класифікація стала основою наступної Гамбурзької класифікації та ISSVA класифікації (Lee B. B. et al., 2009, Wassef M. et al., 2015). У Гамбурзькій класифікації 1988 року виділено стовбурові та позастовбурові форми судинних мальформацій (див. табл. 1.1). В основі цих морфологічних відмінностей лежить ембріологічний механізм як результат порушення розвитку судинної системи на різних стадіях ангиогенезу, від найбільш раннього періоду, коли примітивні судинні структури знаходяться на стадії ретикулярної сітки, до втягнення у процес більш зрілих структур у пізніших стадіях формування судинних стовбурів.

Позастовбурові форми мають більшу тенденцію до прогресування, погіршення перебігу та рецидивів після лікування, порівняно зі стовбуровими формами. Відповідно до ембріологічної концепції, погіршення перебігу судинних мальформацій може залежати від типу клітин (ендотеліальних), які являють собою залишки примітивної капілярної сітки, мають тенденцію до проліферації та часто непередбачувану біологічну поведінку (Bastide G. et al., 1990). Ця концепція ембріології лягла в основу Гамбурзької класифікації 1988 року (Belov S., 1990; Lee B. B. et al., 2003). Mulliken J. B. & Glowacki J. у 1982 році впровадили нову класифікацію, яка чітко відмежовує судинні пухлини і судинні мальформації. Вдосконалення запропонованих поділів судинних аномалій та впровадження нових систем класифікації дозволяє уникати численних епонімів та розпочинати диференційоване лікування вже у ранньому віці. Власне для клінічної характеристики АВМ запропонована класифікація Schobinger у 1990 році на зустрічі ISSVA в Амстердамі (Kohout M. P. et al., 1998). У цій класифікації (табл. 3.5) виділяють клінічні стадії АВМ базуючись на об'єктивному статусі пацієнта, що дозволяє обрати оптимальний термін лікування і слугує практичним орієнтиром.

Таблиця 3.5. Schobinger класифікація АВМ

Стадія	Опис
I – нерухомість	Рожево-блакитна пляма, гіпертермія, артеріовенозні шунти виявляються при доплерівському скануванні. АВМ нагадує капілярну мальформацію або гемангіому в стадії інволюції
II – експансія	Стадія I плюс збільшення, пульсація, шум, та звивисті/напружені вени
III – деструкція	Стадія II плюс дистрофічні зміни шкіри, виразкування, кровотеча, некроз шкіри. Може спостерігатися остеолізис
IV – декомпенсація	Стадія III плюс застійна серцева недостатність зі збільшенням серцевого викиду та гіпертрофією лівого шлуночка

Етіологія – молекулярні/генетичні чинники

У літературі останніх років можна прослідкувати істотний прогрес у дослідженні генетичних чинників судинних мальформацій, доведено роль декількох генних мутацій у патогенезі та етіології СМ (Boon L. M. et al., 2005, McDonald J. et al., 2011). Тривають дослідження, результати яких зможуть допомогти кращому розумінню процесів, що призводять до патології судин з формуванням АВ шунтів та диспластичних судин з швидким кровотоком у тканинах. Також ці дослідження, можливо, забезпечать додаткові підстави для створення більш специфічної та логічної класифікації (Brouillard P., Vikkula M., 2007).

Збереження тенденції до росту АВМ протягом життя може бути трактовано недавно запропонованою генетичною теорією, яка базується на мутації генів, що відбуваються у тканинах. Ідентифікація причинних генів при певних патологічних станах дозволить встановити більш точний діагноз. Подальші дослідження необхідні для кращого розуміння цих механізмів (Limaye N. et al., 2009).

Описано декілька рідкісних спадкових мутацій, що лежать в основі судинних мальформацій, які уражають цілі покоління. Синдром Ослер–Вебер–Рендю, який також називають спадковою геморагічною телеангіектазією, синдром невуса блакитної гумової кульки, або Bean’s-синдром, мутації RASA 1 та PTEN тощо, – усі вони мають доведену генетичну основу судинних мальформацій. Механізм розвитку АВМ поки що достеменно не відомий, проте знайдено декілька мутацій, що відповідають за їх розвиток.

Спадкова геморагічна телеангіектазія є найбільш вивченим спадковим захворюванням. Вона спричинена мутацією, яка веде до втрати функції генів, що кодують активність рецептора кінази-1 (ACVRL1) та ендотеліну (ENG), фактора росту судин TGF бета. Механізм передачі є аутосомно-домінантним, для пацієнтів характерні телеангіектазії на слизових і шкірі. Інколи виявляють також АВМ, найчастіше в головному мозку, легенях і печінці (Nishida T. et al., 2012). Судинні ураження мають тенденцію до прогресування з віком, більшість АВМ діагностують у дорослому віці. Тоді як ангіоархітектоніка АВМ є різноманітною, більшість АВМ являють собою артеріо-венозні нориці з мішкоподібним розширенням дренажної вени (Tan M-H. et al., 2012).

Мутація RASA1 несе відповідальність за КМ–АВМ, інший аутосомно-домінантний стан. Уражені члени родини мають капілярні мальформації, артеріо-венозні мальформації або обидва їх види. КМ мають овальну або округлу форму, рожеве або червоне забарвлення, інколи зі світлим обідком. Інтракраніальні АВМ можуть бути представлені типовими артеріоло-веноулярними АВМ або артеріовенозними чи артеріоловенозними фістульними АВМ та можуть включати аневризмальну мальформацію вени Галена (Eerola I. et al., 2003).

Синдром Паркса–Вебера також асоціюється з мутацією RASA1. У цих пацієнтів АВМ зазвичай представлені дифузним пошкодженням дрібних судин, що уражають деякі м’язи та підшкірну клітковину кінцівок з розширеними дренажними венами та відносно пропорційним істотним надмірним ро-

стом тканин. Уражені м'язи, кістки та підшкірна клітковина мають тенденцію до пропорційного або симетричного збільшення. Часто виникає збільшення серцевого викиду. Нерідко зустрічаються лімфатичні мальформації. Особи з синдромом Паркса–Вебера без додаткових множинних капілярних мальформацій зазвичай не є носіями мутацій. Пацієнти з КСМ–АВМ також мають ризик виникнення пухлин, таких як базальноклітинна карцинома, нейрогенні пухлини, нейрофіброматоз I або II типу (Revencu N. et al., 2008). Автори наводять 42 випадки мутацій RASA1 у 44 родин. В усіх пацієнтів виявляли множинні капілярні мальформації, які є ознакою інших мальформацій. У третини пацієнтів виявлено мальформації зі швидким кровотоком, зокрема тяжкі інтракраніальні АВМ, включаючи аневризмальну мальформацію вени Галена, екстракраніальні АВМ обличчя й кінцівок та синдром Паркса–Вебера, який раніше вважали спорадичним та не пов'язаним з генетичними мутаціями.

Мутації PTEN лежать в основі синдромів, які проявляються надмірним ростом, включають Gowden та Bannan Riley Ruvatsaba синдроми (Tan M.-H. et al., 2011). Термін PTEN гамартома застосовують для описання локального надмірного росту тканин, які нерідко мають АВМ. Патологія може бути розпізнана за наявністю макроцефалії та асиметричного надмірного росту з ектопічним розростанням жирової тканини. Найчастіше АВМ розташовані внутрішньом'язово, уражають кінцівки та параспінальні м'язи, а також можуть розташовуватися внутрішньокраніально, в дуальних просторах. Значний відсоток пацієнтів мають множинні АВМ. Ангіоархітектоніка представлена артеріоловеноулярною норницею з нерівномірним розширенням дренажних вен. Цим АВМ властивий агресивний перебіг, який складно або неможливо контролювати емболізацією (Tan W. H. et al., 2007; Kurek K. S. et al., 2012).

Молекулярна генетика може пояснити морфогенез обох груп АВМ, а також їх тенденцію до погіршення з віком (Nguyen H-L. et al., 2014). У найближчому майбутньому розу-

міння механізму генетичних мутацій прокладе шлях до безсумнівного розуміння причин судинних мальформацій/АВМ.

Патофізіологія і клінічний перебіг АВМ

Атипові ендотеліальні клітини є відмінною рисою АВМ серед інших судинних мальформацій з нормальним клітинним циклом.

Відмінності у структурних білках і ангиогенних чинниках виявляють в різних судинних аномаліях (Marler J. J. et al., 2005). Особливістю гемангіом є підвищена активність ендотеліальних клітин протягом фази проліферації, за якою іде пригнічення поділу клітин у фазу інволюції. Судинні мальформації характеризуються нормальним клітинним циклом (порівняно з нормальними кровеносними судинами).

Впродовж останніх 10 років дослідження клітинного циклу і ролі клітин-попередників змінило наші погляди на молекулярну генетику АВМ. Насамперед виявлено, що клітинний цикл є відносно швидшим при АВМ, ніж у нормальних кровеносних судинах (середній індекс Ki-67 є істотно вищим, ніж у контрольних судинах (Hashimoto T. et al., 2001). Індекс Ki-67 обчислювали як відсоток Ki-67-позитивних ендотеліальних клітин. Активні ендотеліальні клітини визначали використовуючи імуногістохімічні дослідження для Ki-67 антигена.

Крім того, виявлено підвищену експресію стромального cell-derived фактора-1 (SDF-1) в АВМ «гнізді», тоді як цей фактор рідко виявляють у нормальних судинах. Це показує, що ендотеліальні клітини-попередники можуть відігравати активну роль у підтриманні активного судинного ремоделювання в АВМ «гнізді» (Gao P. et al., 2010). Нарешті, у вищих стадіях за Schobinger виявляють підвищення експресії ендотеліальних клітин-попередників та факторів. Таким чином, неоваскуляризацію за рахунок ендотеліальних клітин-попередників можна розглядати як чинник еволюції АВМ.

Ранні роботи Mulliken J.B. & Glowacki J. (1982) показали, що судинні мальформації не ростуть завдяки клітинній

проліферації, новіші дослідження доводять наявність елементів клітинної проліферації під впливом матриксної металопротеїнази, особливо у випадку симптомних АВМ. Це нове розуміння може приводити до розробки стратегії фармакотерапії для лікування симптомних АВМ (Vikkula M. et al., 2001).

Відмінності еволюціонування (клінічного перебігу) спорадичних і спадкових (синдромальних) форм АВМ.

АВМ без документованої генетичної мутації визначають як спорадичні, проте у недалекому майбутньому можливий перегляд цих тверджень. АВМ у пацієнтів з RASA1 мутаціями мають відносно стабільний перебіг, симптоми визначаються в основному анатомічною локалізацією АВМ. АВМ центральної нервової системи мають прояви плюск-тканини і, зрідка, внутрішньочерепної кровотечі (Eerola I. et al., 2003; Thieix R. et al., 2010).

Пацієнти з синдромом Паркса Вебера мають повільніший прогрес захворювання, ніж діти зі спорадичними АВМ нижніх кінцівок. Частота ампутацій у пацієнтів віком понад 30 років є значно більшою у випадку спорадичних форм, навіть з урахуванням того, що розміри мальформації є зазвичай меншими (Revenu N. et al., 2009).

Таке ж твердження справедливе стосовно вісцеральних АВМ у контексті пацієнтів з синдромом Рендю–Ослера. Хоча кровотечі виникають значно частіше у пацієнтів зі спадковою телеангіектазією, необхідність у хірургічному втручанні у них виникає значно рідше. Операційне втручання для контролю кровотечі з внутрішніх органів є вищим у випадку спорадичних АВМ (McDonald J. et al., 2011).

Найагресивніший перебіг спостерігають у випадку АВМ, спричинених PTEN мутацією. Для них характерні не лише швидкі рецидиви в місці ураження після емболізації або резекції, але й тенденція до появи нових вогнищ. Клінічний перебіг також погіршує поєднання з PTEN гамартомою, яка локалізується у тих же місцях, що і АВМ (Iacobas I. et al., 2011, Kurek K. S. et al., 2012).

Гемодинамічні прояви АВМ

Кровоносна система людини є замкненою системою, у якій непрямий зв'язок між серцем і тканинами відбувається за участі капілярної сітки. Якщо ця система капілярів зазнає пошкодження або не функціонує з різних причин, то всі три унікальні складові кровоносної системи – артерії, вени і лімфатичні судини – впливають одна на одну негативним чином (Gloviczki P. et al., 2009).

У випадку патологічних сполучень між артеріями і венами, минаючи систему капілярів, втрачається основна функція капілярної системи – утримання делікатного балансу між судинами з високим тиском (артеріями) та низьким тиском (венами). Як результат, підвищується венозний тиск і знижується перфузія тканин. Проте деякі артеріовенозні сполучення в організмі людини не є патологічними. Природні АВ нориці знаходяться у кінчиках пальців, твердій мозковій оболонці і язика. Ці природні комунікації не спричиняють жодних патологічних явищ.

Значний руйнівний потенціал АВМ мають внаслідок складної гемодинаміки, яка забезпечується їх наступними властивостями: швидкий рух крові в ділянці ураження, венозна гіпертензія дистальніше вогнища, прогресуючий перебіг захворювання і здатність до проліферації, наявність «гнізда» з комунікантами різного діаметра.

АВМ прогресують з різною швидкістю, у деяких пацієнтів вони залишаються безсимптомними до дорослого віку, в інших клінічні прояви виникають у ранньому дитячому віці. Розвиток симптомів пов'язаний із збільшенням шунтування крові, що призводить до артеріального обкрадання та венозної гіпертензії, поєднання яких знижує перфузію тканин. Ішемія тканин клінічно проявляється болем, утворенням виразок та кровотечею. Тригерами прогресування захворювання можуть бути такі чинники як підвищення рівня системних факторів росту, що може спостерігатися під час або після пубертатного періоду, менархе, вагітності або стан після травми, включаючи хірургічне втручання та проксимальну оклюзію живлячої артерії.

АВМ є унікальними комплексними судинними утвореннями, які спричиняють «коротке замикання» у нормальному кровообігу між артеріальною системою з високим тиском і венозною системою з низьким тиском (Lee B. V. et al., 2013). Залежно від локалізації та тяжкості ураження (розміру і швидкості кровотоку), артеріальна і венозна системи створюють компенсаторну гемодинамічну відповідь, у якій виділяють периферійний (артеріальна ішемія і венозна гіпертензія), центральний (серцева недостатність) та місцевий ефекти (дегенеративні зміни в судинах).

У ранній період підвищується насосна функція серця, що дозволяє підтримувати артеріальний кровотік на попередньому рівні у відповідь на новостворену периферійну АВ норицю з низькою резистентністю. Таким чином, тканинній ішемії вдається запобігти у період компенсації. Компенсаторний ефект артеріальної системи у вигляді підвищення нагнітальної функції серця призводить до збільшення навантаження на венозну систему та згодом на сам серцевий м'яз. Негативний вплив на венозну систему частково компенсується лімфатичною системою. Проте вона обмежена у своїй ємності, оскільки механізм лімфодинаміки ґрунтується на ауторегуляції перистальтичної циркуляції від судин з низькою резистентністю до судин з високою резистентністю.

Декомпенсація настає, коли включаються патофізіологічні механізми стосовно усіх частин кровоносної системи. Артеріальна система не може підтримувати адекватне надходження артеріальної крові до периферійних тканин, що знаходяться дистальніше АВ нориці, і виникає тканинна ішемія. Венозна система дистальніше АВМ не може забезпечувати нормальне функціонування клапанів. Це призводить до недостатності клапанів і ретроградного току крові. Результатом перерахованих патологічних процесів є хронічна венозна недостатність і тяжка венозна гіпертензія.

Діагностика АВМ

Симптоми АВМ є надзвичайно різноманітними, вони можуть проявлятися болем, нейропатією, шкірними плямами, виразками, гіпертрофією тканин, кровотечею, пульсуючим шумом у вухах, серцевою недостатністю. Зазвичай перші прояви поверхневих АВМ виявляють у ранньому дитячому віці, проте впродовж періоду дитинства істотних змін не спостерігається (Paltiel H. J. et al., 2000).

У новонароджених АВМ проявляються плямлю рожевого або червоного кольору, яку на цьому етапі практично неможливо відрізнити від капілярних плям (Berwald C. et al., 2006). На цьому етапі жоден відомий спосіб візуалізації не дозволяє розрізнити КМ та АВМ, проте імуногістохімічний аналіз зразків тканини виявляє специфічні ознаки АВМ. Великі ураження можуть бути діагностовані за допомогою дуплексного УЗ дослідження.

У дітей першого року життя АВМ насамперед необхідно диференціювати з судинними пухлинами. Зазвичай для діагностики достатньо ультразвукового дослідження та МРТ, необхідність у біопсії виникає зрідка.

Клінічні прояви та ускладнення АВМ немало залежать від того, які органи і тканини уражені (Ondra S. L. et al., 1990). У випадку АВМ кінцівок діти можуть скаржитися на біль і підвищення локальної температури у місці ураження. З часом у більшості випадків приєднується прогресуюча гіпертрофія м'яких тканин і кісток. Типовим проявом АВМ є пульсуюче пухлиноподібне утворення, по периферії якого відмічається набряк тканин, що виникає внаслідок збільшення розмірів артерій і вен, а також тому, що уражені тканини ростуть швидше, ніж здорові. Кровотеча може ускладнювати ті АВМ, що супроводжуються утворенням виразок на поверхні шкіри чи слизових оболонок. Для АВМ кінцівок характерною є гіпертрофія усіх тканин: кісток, м'язів, на відміну від ВМ (Ballock R.T. et al., 1997).

АВМ кісток може супроводжуватися вираженим больовим синдромом та надмірним ростом кісток у результаті

стимуляції епіфізів. Такий стан, відомий під назвою «ангіо-остеогіпертрофія/гіпотрофія» є причиною появи сколіозу внаслідок відмінності у довжині кінцівок. Коректне лікування АВМ є доцільнішим для запобігання «судинного кісткового синдрому», ніж блокування епіфізів (Mattassi R., Vaghi M., 2007). Проте у випадках складних АВМ, коли радикальне лікування є складним, недостатньо ефективним, або надмірний ріст кінцівки триває і після проведеного лікування, доцільно виконати епіфідез.

Великі АВМ можуть бути причиною тяжких ускладнень і навіть летальних випадків. Легеневі АВМ (в поєднанні з синдромом Рендю–Ослера або без нього) з норицею понад 3 мм можуть бути причиною утворення парадоксальних емболів та, як наслідок, ішемічного інсульту. АВМ кінцівок спричиняють прогресуючу венозну гіпертензію, порушення лімфатичного відтоку, що проявляється вираженим больовим синдромом і може призвести до втрати кінцівки.

Дерматологічні прояви АВМ

Ледь помітні шкірні плями можуть бути першими клінічними проявами АВМ. Такі ураження можуть мати вигляд зірчастого рисунку на тлі блідої шкіри. Ці прояви зумовлені шунтуванням артеріальної крові безпосередньо у венозну систему, оминаючи сітку капілярів у шкірі, що отримало назву «синдрому шкірного обкрадання» (Lee V. V. et al., 2013). У цьому випадку ділянки шкіри, які мають недостатнє артеріальне кровопостачання, мають блідіше забарвлення, ніж навколишні тканини. Враховуючи відсутність характерних шкірних проявів, більшість таких дітей поступає з діагнозом «гемангіома» (рис. 3.68).

У випадку великих АВМ можуть спостерігатися неповні ціанотичні кільця з блідими ділянками всередині. Навколо ділянки ураження можуть бути розширені звивисті вени або супутні капілярні чи дрібнокістозні лімфатичні мальформації.

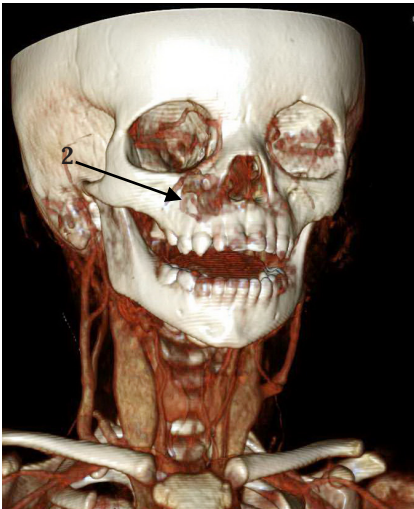
Одним із шкірних проявів АВМ є акроангіодерматит (псевдосаркома Капоши). На відміну від саркоми Капоши, при цьому стані не виявляють вірусу людського герпесу 8. Акроангіодерма-



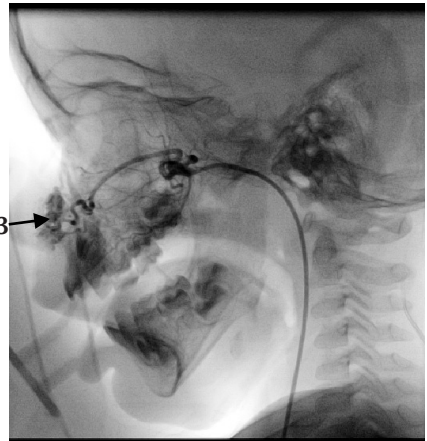
A



B



C



D

Рис. 3.68. Хлопчик К., 2 роки. АВМ в ділянці крила носа, ускладнена повторними кровотечами. Поступив з діагнозом «гемангіома»: А – фото; В – КТ з контрастуванням, накопичення контрасту в артеріальну фазу (1); С – 3D реконструкція, ділянка АВМ (2); D – селективна ангіографія, ділянка АВМ (3).

тит може проявлятися обмеженими пігментними, фіолетовими або коричневими плямами, виразками або вузликами на шкірі,

розташованими над або дистальніше від АВМ. Патологічна пігментація шкіри може охоплювати значні за розміром ділянки, її можна помилково прийняти за пігментацію, що супроводжує хронічну венозну недостатність. При гістологічному дослідженні виявляють накопичення розширених судин у потовщеному папілярному шарі дерми, периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію, екстравазацію еритроцитів та накопичення гемосидерину. Акроангіодерматит, що ускладнює АВМ, називають синдромом Stewart–Blufarb (Zutt M. et al., 2008).

Обстеження дітей необхідно розпочинати з мінімально інвазивних методик. З огляду на прогресуючий перебіг і серйозний прогноз захворювання необхідний комплексний системний підхід до діагностики і лікування (Lee B. V., 2003). Крім оцінки первинного вогнища АВМ необхідно обстежити органи і системи, які можуть уражатися вторинно, зокрема опорно-руховий апарат. Рання діагностика судинно-кісткового синдрому, який супроводжується різницею у довжині довгих кісток, є необхідною умовою своєчасного і патогенетично обґрунтованого лікування (Mattassi R., Vaghi M., 2007; Loose D. A., 2007).

Базові неінвазивні та мінімально інвазивні методики, які слід застосувати в першу чергу при підозрі на АВМ, включають:

- УЗД в режимі Доплера;
- дуплексна ультрасонографія (артеріальна і венозна);
- МРТ в режимах T1 і T2;
- КТ ангіографія з контрастуванням, 3D реконструкцією.

Селективну ангіографію слід проводити безпосередньо перед лікуванням.

Доплерівське сканування та дуплексна ультрасонографія (ДУС)

Ультразвукове дослідження є первинним інструментальним методом діагностики для дітей з ВСМ. УЗД в режимі Доплера є доступним простим методом обстеження, який дозволяє швидко визначити характер кровотоку (високий пульсучий, низький чи відсутній) у вогнищі ураження. УЗД в режимі Доплера, кольорової шкали доцільно використовувати при первинній консультації пацієнта. Венозним та лімфа-

тичним мальформаціям властивий низький кровотік або його відсутність, тоді як у випадку АВМ та активних судинних пухлин визначається високошвидкісний пульсуючий кровотік.

ДУС є оптимальним неінвазивним способом, тому його можна використовувати як для первинної діагностики, так і для подальшого динамічного спостереження (Lee B. V. et al., 2005). ДУС дозволяє диференціювати активні судинні пухлини і АВМ. Судинні пухлини є багато васкуляризованими, відносно однорідними м'якотканинними утвореннями з високошвидкісним пульсуючим кровотоком, різною кількістю дренуючих вен, у яких визначається повільний кровотік. АВМ утворені численними судинними каналами у вигляді «медових стільників».

ДУС дозволяє також диференціювати АВМ від ВМ та ЛМ. АВМ та більшість ЛМ не змінюють свого просвіту під тиском датчика, тоді як нетромбовані ВМ легко стискаються. ЛМ представлені багатьма кістозними структурами, у яких не визначається кровотік, а для АВМ характерний пульсуючий кровотік. Спектральний, кольоровий та силовий Доплер є високоінформативним способом дослідження властивостей кровотоку у живлячих артеріях, всередині «гнізда» та у дренуючих венах. Ці властивості Доплера дозволяють аналізувати рух в артеріях і венах у реальному часі та вимірювати такі властивості кровотоку як швидкість, амплітуда та об'єм. Для артеріо-венозної нориці (АВН) характерні сигнали низької резистентності та високої амплітуди. У «гнізді» Доплер фіксує турбулентний кровотік.

Використання ДУС має певні обмеження у діагностиці АВМ. По-перше, ДУС є оператор-залежним дослідженням, що вимагає володіння технікою дослідження та всебічного розуміння судинних аномалій. По-друге, ДУС дає важливу інформацію щодо характеристик кровотоку, але її недостатньо для встановлення просторових властивостей ураження, його поширеності та інфільтрації у різноманітні навколишні тканини. По-третє, ДУС не дає достатньої візуалізації глибоких утворень, які прилягають до повітровмісних структур або кісток.

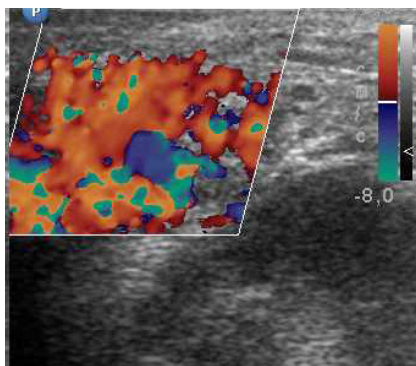


А

УЗД в режимі кольорового доплерівського сканування (КДС) виявляє високоваскуляризовану структуру, без солідної тканини, що може нагадувати інфальтільну гемангіому у період проліферації. У цьому випадку необхідно враховувати вік пацієнта та наявність інших клінічних проявів (рис. 3.69).



В



С

Рис. 3.69. Хлопчик 3., 11 років. АВМ в ділянці нижньої щелепи: А – фото, визначається пляма, на дотик гаряча, пульсуюча; В – УЗД в режимі сірої шкали, гіперехогенне утворення; С – УЗД в режимі КДС, висока васкуляризація, відсутність солідної тканини, що нагадує ІГ у фазопрولیферації.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) та комп'ютерна томографія (КТ)

МРТ є основним способом діагностики усіх груп судинних аномалій, в тому числі і АВМ (Lee B. B. et al., 2004). Результати МРТ дають основну інформацію щодо розмірів, поширеності ураження, анатомічного співвідношення з сусідніми тканинами, структурами, органами. На відміну від судинних мальформацій з повільним кровотоком, які візуалізуються як світлі структури у режимі T2, для АВМ характерна наявність

розширених каналів зі швидким кровотоком (Jeong H. S. et al., 2006, Rosenblatt M., 2007).

КТ ангиографія дозволяє візуалізувати як нормальні, так і патологічно змінені судини і їх сполучення (рис. 3.70).



Рис. 3.70. Хлопчик Д., 8 років, АВМ в ділянці кульшового і колінного суглобів. КТ ангиографія: А – сагітальна проекція. 1 – АВМ в сідничній ділянці, після хірургічної резекції, рецидив. 2 – АВМ в підколінній ділянці; В – сагітальна проекція, ділянка колінного суглоба. Інтенсивне накопичення контрасту в ділянці стегна; С – МРТ ділянки колінного суглоба, аксіальна проекція. Стрілками вказано ділянки гнізда (а) і привідної судини (в).

Кількісна МРТ технологія використовується для обчислення об'єму крові, що протікає через шунти, або відносного кровотоку в АВМ та є неінвазивним методом оцінки ефективності лікування. Проте методика має обмежену доступність (Duran M. et al., 2002). Стандартна МРТ не дає можливості повною мірою візуалізувати «гніздо» чи артеріовенозні сполучення. Натомість КТ ангіографія дає значно кращу начну інформацію, у багатьох випадках демонструючи анатомію артеріальних і венозних судин у дрібних деталях, проте вона поступається у багатьох аспектах динамічній покращеній контрастній МРТ (Lee B. V. et al., 2013). КТ ангіографія з 3D реконструкцією дозволяє з високою точністю діагностувати АВМ, залишаючи артеріографію в резерві до часу проведення лікування (Napoli A. et al., 2004).

Ангіографія

Діагноз АВМ, як один із видів судинних мальформацій, може бути встановлено на основі використання сукупності неінвазивних та малоінвазивних діагностичних методів. Проте остаточний діагноз АВМ підтверджується інвазивним дослідженням – ангіографією, яке є дорожньою картою для подальшого визначення ураження та планування лікувальної тактики (Dubois J., Alison M., 2010). У дітей ангіографію виконують безпосередньо перед лікуванням з метою зменшення променевого навантаження.

Сучасний діагностичний тест: динамічна контрастна покращена МРТ є радіологічною технологією нової генерації, що надає значно більше інформації стосовно судинних мальформацій, включаючи характеристику кровотоку, втягнення м'яких тканин, співвідношення до нормальної анатомії (Lidsky M. et al., 2011).

Диференційна діагностика АВМ

АВМ слід диференціювати з набутою артеріовенозною норицею периферійних судин (поза центральною нервовою системою), яка є в основному наслідком певних видів трав-

ми. Описано наступні види набутої АВ нориці (Robbs J. V. et al., 1994): клубова після катетеризації, після проникаючої травми (ножової, вогнепальної тощо), ятрогенна після хірургічного втручання, спонтанна аортокавальна нориця (після розриву аневризми аорти в нижню порожнисту вену). Ятрогенна та травматична АВ нориці відрізняються від вродженої та потребують іншої лікувальної тактики. Вони характеризуються поодиноким прямим сполученням між артерією і веною без проміжного судинного «гнізда». Істотні відмінності у клінічних проявах і можливих наслідках визначаються характером нанесеної травми, анатомічною локалізацією і тривалістю існування АВ комунікації.

Диференційний діагноз між АВМ та капілярними мальформаціями (КМ) у новонароджених дітей є достатньо складним; єдиної думки стосовно того, які діагностичні процедури треба проводити дітям з ізольованою судинною плямою у період новонародженості, немає. Жоден з існуючих методів візуалізації у новонароджених дітей не дає відповіді, є дане ураження АВМ чи КМ. Проте виключити АВМ у дитини важливо, оскільки ця аномалія має істотно інші перебіг і прогноз.

Нещодавно визначення антитіл до пухлини Вільмса I було запропоновано як допоміжний тест диференціювання АВМ від інших судинних аномалій (Al Dhaybi R. et al., 2010; Trindade F. T et al., 2011). У цих дослідженнях усі судинні аномалії були негативними стосовно антитіл до пухлини Вільмса I, на відміну від АВМ, усі з яких були позитивними. Можливо в недалекому майбутньому запропонований імуногістохімічний тест допоможе в ранній діагностиці АВМ, що дозволить уникнути невірної лікувальної тактики.

Лікування АВМ

АВМ є найскладнішими для лікування серед усіх судинних аномалій, оскільки вони впливають на усю серцево-судинну систему і викликають гемодинамічні ускладнення. Помилкова

тактика лікування, зокрема неповне видалення, перев'язка або проксимальна емболізація живлячої артерії, приводить до стиmulюючої росту АВМ та трансформації стадії спокою у стадію проліферації, результатом чого є швидкий ріст та неконтрольовані ускладнення. Для запобігання рецидиву та прогресування АВМ потрібний агресивний контроль «гнізда». Основною метою лікування є ліквідація «гнізда» шляхом оклюзії або видалення. Проста оклюзія або перев'язка живлячої артерії, з залишенням «гнізда» інтактним, є хибною тактикою, оскільки призводить до швидкого рецидиву або прогресування АВМ, в основі якого лежить відкривання або розвиток нових живлячих артерій. Кожне лікування АВМ має бути спрямованим на повну оклюзію «гнізда».

Для лікування периферійних АВМ необхідна координована співпраця мультидисциплінарної групи спеціалістів, що включає дитячих, судинних, пластичних хірургів, анестезіологів, дерматологів, патоморфологів, радіологів, реабілітологів, психологів, педіатрів тощо. Відносно новий підхід з участю лікарів різних спеціальностей дозволив істотно покращити діагностику та результати лікування АВМ (Lee B. B., Bergan J. J. 2002; Lee B. B. 2003). Завданням такої групи є проведення усього спектра ендovasкулярних і хірургічних втручань (Loose D. A., 2005).

Лікувальна тактика при АВМ фундаментально відрізняється від тактики лікування усіх інших судинних аномалій (Lee B. B. et al., 2007). Наприклад, якщо при більшості судинних мальформацій успішно використовують методики черезшкірного прямого пункційного введення різних лікарських засобів, то при АВМ необхідна їх комбінація з ендovasкулярними методиками (Lee B. B., 2003). Хірургічне втручання також має свої особливості, що обмежують можливості радикального видалення (Belov St., Loose D.A., 1990).

Лікування: операційне втручання

Впродовж багатьох років виключно хірургічне видалення «гнізда» залишалося єдиним способом ерадикації і золотим стандартом лікування АВМ (Mattassi R., 1990; Kim J. Y. et al., 2006). Повна ліквідація «гнізда» необхідна для досягнення ефек-

тивного результату лікування. Проте радикальне видалення часто неможливе, оскільки пов'язане з непомірними ускладненнями. З розвитком ендovasкулярної хірургії роль операційного видалення істотно змінилася. Результати відкритого хірургічного втручання значно покращилися на фоні попередніх ендovasкулярних маніпуляцій (Lee B. V., 2002). Метою емболізації у більшості випадків є зменшення розмірів «гнізда», створення безпечних умов для операційного втручання, зведення до мінімуму ризику інтраопераційної кровотечі та післяопераційних ускладнень (Alomari A., Dubois J., 2011).

Одним із складних завдань хірурга є прийняття рішення, коли час проведення операції є оптимальним. Локалізовані АВМ в анатомічно некритичних ділянках можуть бути видалені у будь-який час, проте у більшості випадків проблема вибору коректного часу є надзвичайно актуальною. Раннє операційне втручання може бути зайвим, непотрібним та спричинити активний ріст резидуальних вогнищ, у випадку, якщо видалення було не радикальним.

Тяжкі ускладнення можуть виникати, якщо хірургічне втручання виконано з запізненням. Отже, знання патофізіології АВМ необхідне для вибору оптимального часу початку лікування (White R.I. Jr. et al., 2000). Лише співпраця загальних хірургів та спеціалістів ендovasкулярної хірургії може забезпечити успішний результат лікування у цій складній групі пацієнтів. Досягнення останніх років у ендovasкулярній техніці та розробка нових матеріалів для ендovasкулярного втручання істотно знизила необхідність в агресивних хірургічних втручаннях (Lee B.V. et al., 2013).

Плануючи хірургічне втручання необхідно визначити поширеність ураження в певній анатомічній ділянці. Для різних груп екстракраніальних АВМ – голови і шиї, внутрішніх органів, верхніх та нижніх кінцівок – необхідний індивідуальний підхід за участі мультидисциплінарної групи відповідних спеціалістів (Uller W. et al., 2014).

Видалення ураження повинно бути максимально повним, що вимагає захоплення достатнього об'єму навколиш-

ніх м'яких тканин (видалення «єдиним блоком»), навіть якщо проводилася передопераційна емболізація.

У реконструктивній фазі лікування можна використовувати шкірні експандери. Силіконові балонні експандери поміщають під шкіру біля ділянки АВМ та поступово заповнюють фізіологічним розчином, розтягуючи шкіру. Найкращого результату вдається домогтися при використанні експандерів у ділянці голови і шиї, проте їх застосовують також для верхніх і нижніх кінцівок.

На жаль, більшості АВМ властива складна анатомічна локалізація з дифузною інфільтрацією навколишніх тканин та складним визначенням границь ураження, навіть під час інтраопераційного гістологічного дослідження. Резидуальні ураження потребують небажаних повторних опеційних втручань. Видалення візуально незмінених тканин з метою створення більш безпечних в плані рецидиву меж може супроводжуватися погіршенням функціональних та косметичних результатів.

Ендоваскулярна хірургія

Ендоваскулярні втручання з використанням різноманітних способів емболізації та склерозувальної терапії широко прийняті як першочергове лікування більшості АВМ. Ендоваскулярна емболо- та склеротерапія може бути єдиним способом лікування АВМ, розташованих у складних, тяжкодоступних для хірургічного видалення місцях, зокрема, АВМ, що проникають під глибоку фасцію та інфільтрують м'язи, сухожилля і кістки – так званий дифузний інфільтративний тип АВМ (Numan F. et al., 2004).

Майже усі відомі засоби для емболізації застосовують у лікувальній практиці АВМ. Зокрема, для лікування цієї патології описано використання засобів, до складу яких входять полівініл алкоголь, мікросфери, гелева піна, колагеновий порошок. Їх використовують як самостійно, так і в комбінації з іншими засобами (Gupta P. et al., 2002; Cohen J. E. et al., 2009). На жаль, властивості різних засобів

для емболізації не завжди дозволяють домогтися бажаного результату. Інколи частинки є надто великими і спричиняють оклюзію судини проксимальніше «гнізда», а інколи надто малими, здатними проходити АВ шунт і викликати емболізацію судин поза ціллю. Проте емболізація повинна досягти своєї первинної мети – порушення гемодинаміки у вогнищі ураження, і покращити ефективність інших способів лікування.

Засоби для емболізації

Спіралі призначені для місцевої оклюзії судин достатньо великого діаметра (рис. 3.71).

Недоліками емболізації з використанням спіралей є те, що вони не мають можливості проникати в ділянку «гнізда» та механізм їх дії обмежується оклюзією та наступним тромбозом судини (Upton J., Taghinia A., 2011). Не відбувається постійного пошкодження ендотелію, який зберігає властивості

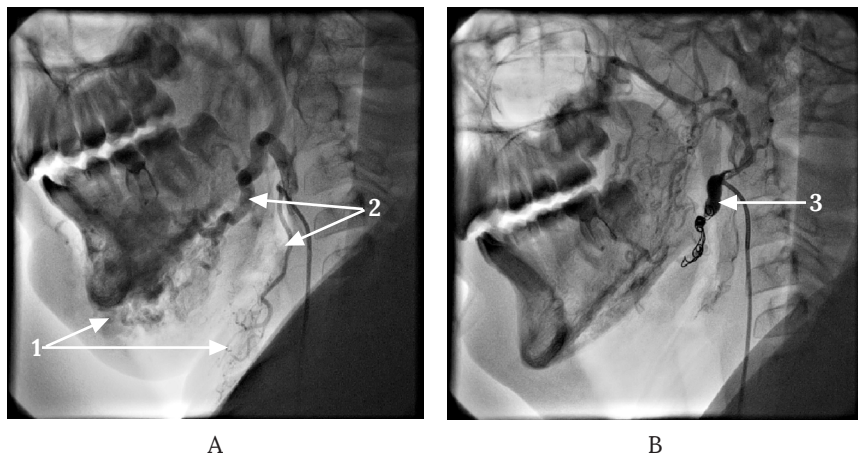


Рис. 3.71. Пацієнт 3., 11 років. АВМ в ділянці нижньої щелепи. Проведено емболізацію спіралями привідних судин з наступним хірургічним видаленням та інтраопераційним склерозуванням ділянки «гнізда»: А – селективна ангіографія до лікування: 1 – ділянка «гнізда», 2 – привідні артерії; В – селективна ангіографія після емболізації платиновими спіралями, «гніздо» не контрастоване, 3 – спіралі у просвіті живильних судин.

проліферації, що призводить до реканалізації судини і рецидиву ураження.

Рідинні засоби

Рідини здатні проникати у «гніздо» АВМ, тому їх вважають кращими засобами для лікування АВМ (Numan F. et al., 2004; Cohen J.E. et al., 2009). Рідини, які використовують для емболізації, поділяють на дві великі групи: склерозанти та полімери. Із полімерів найчастіше використовують N-бутил ціаноакрилат (nBCA) та *Опух*. Найпоширенішими склерозантами для лікування судинних аномалій є етанол, тетрадецилсульфат натрію, полідоканол та блеоміцин. Усі склерозанти широко використовують для лікування мальформацій з повільним кровотоком; їх основні характеристики ми відмітили у розділі венозних мальформацій.

N-бутил ціаноакрилат (nBCA) є прозорою рідиною з адгезивними властивостями, яка має здатність полімеризуватися при контакті з іонізованими розчинами (Han M. H. et al., 1999). Для зменшення часу полімеризації до нього додають рентгеноконтрастні розчини. Окрім негайного механічного впливу, nBCA індукує гостру запальну відповідь, яка, імовірно, пов'язана з теплом, що виділяється під час процесу полімеризації, та хронічну запальну відповідь, пов'язану з хімічним впливом. Імовірно, ця запальна реакція відіграє основну роль у досягненні тривалого результату. Крім того, для облітерації просвіту судини має значення консистенція речовини у вигляді литого гомогенного клею.

Використання nBCA вважають «кращим паліативом». Зрозуміло, що лише невеликі АВМ можуть бути успішно вилікувані. Більшість АВМ зі значними клінічними проявами потребують іншої лікувальної тактики. Крім того, nBCA з часом схильний до резорбції, що є причиною рецидиву.

Опух. *Опух* є новим, менш адгезивним рідинним полімерним емболізуючим агентом, який використовують для емболізації АВМ. Його активним компонентом є кополімер етилену та вінілалкоголю, розчинені в диметил сульфоксиді. Для забезпечення рентгеноконтрастності до складу препарату

включений танталовий порошок (Cantademir M. et al., 2012). За 20 хвилин до використання необхідно збовтати зміст ємності з засобом з метою гомогенного поширення рентгенконтрастного металевого порошку.

Опух визначають як високоефективний препарат для емболізації більшості судин, що утворюють «гніздо» АВМ. Проте його ефективність не є універсальною, у деяких пацієнтів він викликає поширену емболізацію артерій без пенетрації в «гніздо» (Pierot L. et al., 2005; Loh Y., Duckwiler G. R., 2010).

Опух має певні переваги перед використанням клею (nBCA). По-перше, можливість повільного введення препарату перетворює процедуру емболізації з непередбачуваного втручання у контрольований процес. Крім того, Опух є менш адгезивним і полімеризується значно повільніше, мікрокатетери рідко забиваються, можливе тривале (понад 60 хвилин) і контрольоване введення в ділянку ураження з мінімальним ризиком поширення поза її межі. Проникнення препарату у різні ділянки «гнізда» забезпечує найкращий результат. Іншою перевагою є значно нижчий ризик тромбоемболії легеневої артерії, порівняно з іншими препаратами для емболізації.

Ще однією перевагою препарату Опух є його фізичні характеристики після преципітації, що мають значення під час наступного хірургічного втручання (Akin E. D. et al., 2009). Опух є м'якою губчастою субстанцією, яку можна легко видалити під час операції. Емболізовані судини виявляються повністю виповненими емболізуючою речовиною та є менш ламкими, оскільки запальна реакція та полімеризація виражені незначно.

Основним недоліком Опух є його висока вартість, яка зростає із збільшенням концентрації кополімеру. Крім того, лікування з використанням лише емболізації Опух не можна вважати радикальним. Це також паліативна періопераційна процедура, як і використання nBCA. З часом проходить стимуляція неоваскуляризації, утворюються нові колатералі, які забезпечують артеріальне кровопостачання АВМ, формується

масивна сітка дрібних артерій та артеріол, що лежить в основі рецидиву захворювання.

Висновки

АВМ є аномалією зі швидким кровотоком, яка складається з численних аномальних комунікант між артеріями і венами.

Для АВМ характерні прогресуючий перебіг з розвитком ускладнень, відсутність спонтанного регресу, високий ризик рецидивів.

Пубертатний період, вагітність, гормональне лікування або травма можуть бути тригерами активного росту.

Основними способами лікування АВМ є емболізація, склерозування, хірургічне видалення та їх поєднання.

Лікування АВМ вимагає співпраці лікарів різних спеціальностей, що залежить від віку пацієнта, ураженої анатомічної ділянки та складності маніпуляцій і операцій, які планується провести.

Перелік літературних джерел

1. Akin E. D. Surgical handling characteristics of an ethylene vinyl alcohol copolymer compared with nbutylcyanoacrylate used for embolization of vessels in an arteriovenous malformation resection model in swine / E. D. Akin, E. Perkins, I. B. Ross // J. Neurosurg. – 2003. – Vol. 98 – P. 366–370.

2. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases / R. Al Dhaybi, J. Powell, C. McCuaig, V. Kokta // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 63. – P. 1052–1057.

3. Alomari A. Interventional management of vascular malformations / A. Alomari, J. Dubois // Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2011. – Vol. 14. – P. 22–31.

4. Current concepts review - hemihypertrophy. Concepts and controversies / R. T. Ballock, G. L. Wiesner, M. T. Myers, G. H. Thompson // J. Bone Joint Surg. Am. – 1997. – Vol. 1731–1738.

5. Bastide G. The organogenesis and anatomy of vascular malformations / G. Bastide, D. Lefebvre, J. F. Jaeger // Int. Angiol. – 1990. – Vol. 9 – P. 137–140.

6. Belov St. Classification of congenital vascular defects / St. Belov // *Int. Angiol.* – 1990. – Vol. 9. – P. 141–146.
7. Belov St. Surgical treatment of congenital vascular defects / St. Belov, D. A. Loose // *Intern. Angiol.* – 1990. – Vol. 9. – P. 175–182.
8. Port wine stains or capillary malformations: surgical treatment / C. Berwald, B. Salazard, J. Bardot [et al.] // *Ann. Chir. Plast Esthet.* – 2006. – Vol. 51. – P. 369–372.
9. Boon L. M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations / L. M. Boon, J. B. Mulliken, M. Vikkula // *Curr. Opi. Genetics Develop.* – 2005. – Vol. 15. – P. 265–269.
10. Brouillard P. Genetic causes of vascular malformations / P. Brouillard, M. Vikkula // *Hum. Mol. Genetics.* – 2007. – Vol. 16 (Spec. No. 2). – P. R140–R149.
11. The use of Onyx for embolization of peripheral vascular malformations in pediatric patients / M. Cantasdemir, F. Gulsen, S. Solak [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2012. – Vol. 28. – P. 477–487.
12. Complete and persistent occlusion of arteriovenous malformations of the mandible after endovascular embolization / J. E. Cohen, J. M. Gomori, S. Grigoriadis [et al.] // *Neurol. Res.* – 2009. – Vol. 31. – P. 467–471.
13. Dubois J. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know / J. Dubois, M. Alison // *Pediatr. Radiol.* – 2010. – Vol. 40. – P. 895–905.
14. Cerebral arteriovenous malformations: morphologic evaluation by ultrashort 3D gadolinium-enhanced MR angiography / M. Duran, S. Schoenberg, W. Yuh [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 2957–2964.
15. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations / I. Eerola, L. M. Boon, J. B. Mulliken [et al.] // *Am. J. Hum. Gen.* – 2003. – Vol. 73. – P. 1240–1249.
16. Evidence of endothelial progenitor cells in the human brain and spinal cord arteriovenous malformations / P. Gao, Y. Chen, M. T. Lawton [et al.] // *Neurosurgery.* – 2010. – Vol. 67(4). – P. 1029–1035.
17. Vascular malformations: an update / P. Głowiczki, A. Duncan, M. Kalra [et al.] // *Perspect Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 21. – P. 133–148.
18. Greene A. K. Management of arteriovenous malformations / A. K. Greene, D. B. Orbach // *Clin. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 38(1). – P. 95–106.
19. Pulmonary arteriovenous malformations: effect of embolization on right-to-left shunt, hypoxemia, and exercise tolerance in 66 patients / P. Gupta, C. Mordin, J. Curtis [et al.] // *AJR.* – 2002. – Vol. 2. – P. 347–355.
20. Craniofacial arteriovenous malformation: preoperative embolization with direct puncture and injection of n-butyl cyanoacrylate / M. H. Han, S. O. Seong, H. D. Kim [et al.] // *Radiology.* – 1999. – Vol. 211. – P. 661–666.

21. Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations / T. Hashimoto, R. Mesa-Tejada, C. M. Quick [et al.] // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 49(1). – P. 124–131.

22. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation / I. Iacobas, P. E. Burrows, D. M. Adams [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2011. – Vol. 57. – P. 321–323.

23. Treatment for extracranial arteriovenous malformations of the head and neck / H. S. Jeong, C. H. Baek, Y. I. Son [et al.] // *Acta. Otolaryngol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 295–300.

24. John L. The nidus concept of spinal cord arteriovenous malformations. A surgical recommendation based upon angiographic observations / L. John, J. L. Doppman // *Br. J. Radiol.* – 1971. – Vol. 44. – P. 758–763.

25. Surgical treatment for congenital arteriovenous malformation: 10 years' experience / J. Y. Kim, D. I. Kim, Y. S. Do [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 101–106.

26. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management / M. P. Kohout, M. Hansen, J. J. Pribaz, J. B. Mulliken // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1998. – Vol. 102(3). – P. 643–654.

27. PTEN hamartoma of soft tissue: a distinctive lesion in PTEN syndromes / K. C. Kurek, E. Howard, L. B. Tennant [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2012. – Vol. 36(5). – P. 671–687.

28. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concepts on the management of arterio-venous malformations / B. B. Lee, I. Baumgartner, H. P. Berlien [et al.] // *International angiology*. – 2013. – Vol. 32, No. 1 – P. 9–36.

29. Magnetic resonance imaging in the contemporary diagnosis of venous malformation: can it replace angiography? / B. B. Lee, Y. H. Choe, J. M. Ahn [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2004. – Vol. 198. – P. 549–558.

30. A new approach to the congenital vascular malformation with a new concept: how the pioneer Prof. Stefan Belov enlightened us through the Seoul consensus // B. B. Lee, H. H. Kim, R. Mattassi [et al.] // *Int. J. Angiol.* – 2003. – Vol. 12. – P. 248–251.

31. Lee B. B. Advanced management of congenital vascular malformation (CVM) / B. B. Lee // *Int. Angiol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 209–213.

32. Congenital vascular malformations: general treatment principles / B. B. Lee, J. Laredo, S. J. Lee [et al.] // *Phlebology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 258–263.

33. Critical role of duplex ultrasonography for the advanced management of a venous malformation (VM) / B. B. Lee, R. Mattassi, Y. H. Choe [et al.] // *Phlebology*. – 2005. – Vol. 20. – P. 28–37.

34. Lee B. B. Critical role of multidisciplinary team approach in the new field of vascular surgery – endovascular surgery / B. B. Lee // J. Kor. Soc. Vasc. Surg. – 2003. – Vol. 19 – P. 121–123.
35. Current concepts in lymphatic malformation (LM) / B. B. Lee, Y. W. Kim, J. M. Seo [et al.] // J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2005. – Vol. 39. – P. 67–81.
36. Lee B. B. Classification of congenital vascular malformations: the last challenge for congenital vascular malformations / B. B. Lee, J. Laredo // Phlebology. – 2012. – Vol. 27, No. 6. – P. 267–269.
37. Terminology and classification of congenital vascular malformations / B. B. Lee, J. Laredo, T. S. Lee [et al.] // Phlebology. – 2007. – Vol. 22. – P. 249–252.
38. Lee B. B. Advanced management of congenital vascular malformations: a multidisciplinary approach / B. B. Lee, J. J. Bergan // Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 10. – P. 523–533.
39. Diagnosis and treatment of venous malformations - Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009 / B. B. Lee, J. ergan, P. Gloviczki [et al.] // Int. Angiol. – 2009. – Vol. 28. – P. 434–451.
40. Lee B. B. Arterio-venous malformation: how much do we know? / B. B. Lee, J. Lardeo, R. Neville // Phlebology. – 2009. – Vol. 24. – P. 193–200.
41. Leu H. J. Pathomorphology of vascular malformations: analysis of 310 cases / H. J. Leu // Int. Angiol. – 1990. – Vol. 9 – P. 147–155.
42. Lidsky M. The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations / M. Lidsky, C. Spritzer, C. Shortell // J. Vasc. Surg. – 2011. – Vol. 53. – P. 131–137.
43. Limaye N. From germline towards somatic mutations in the pathophysiology of vascular anomalies / N. Limaye, L. M. Boon, M. Vikkula // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18. – P. R65–R74.
44. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment / A. S. Liu, J. B. Mulliken, D. Zurakowski [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2010. – Vol. 125. – P. 1185–1194.
45. Loh Y. Onyx Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article / Y. Loh, G. R. Duckwiler // J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 113. – P. 733–741.
46. Loose D. A. Combined therapy in arteriovenous malformations (Surgery and interventional radiology) / D. A. Loose // Phlebol. Rev. – 2005. – Vol. 13. – P. 51–88.
47. Loose D. A. Surgical management of venous malformations / D. A. Loose // Phlebology. – 2007. – Vol. 22. – P. 276–282.

48. Malan E. Congenital angiodyplasia of the extremities. Note 1: generalities and classification; venous dysplasias / E. Malan, A. Puglionisi // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1964. – Vol. 5. – P. 87–130.

49. Increased expression of urinary matrix metalloproteinases parallels the extent and activity of vascular anomalies / J. J. Marler, S. J. Fishman, S. M. Kilroy [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116(1). – P. 38–45.

50. Mattassi R. Surgical treatment of congenital arteriovenous defects / R. Mattassi // *Int. Angiol.* – 1990. – Vol. 9. – P. 196–202.

51. Mattassi R. Vascular bone syndrome – angio-osteodystrophy: current concepts / R. Mattassi, M. Vaghi // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22. – P. 287–290.

52. McDonald J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis / J. McDonald, D. Bayrak-Toydemir, R. E. Pyeritz // *Genet. Med.* 2011. – Vol. 13. – P. 607–616.

53. Mulliken J. B. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics / J. B. Mulliken, J. Glowacki // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1982. – Vol. 69. – P. 412–422.

54. Computed tomography angiography: state-of-the-art imaging using multidetector row technology / A. Napoli, D. Fleischmann, F. P. Chan [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28 (Suppl. 1). – P. 32–45.

55. Nguyen H-L. Genetics of vascular malformations / H-L. Nguyen, L. M. Boon, M. Vikkula // *Seminars in Ped. Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 221–226.

56. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: gene-phenotype correlations / T. Nishida, M. E. Faughnan, T. Krings [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2012. – Vol. 158A (11). – P. 2829–2834.

57. Embolization of peripheral vascular malformations with ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx) / F. Numan, A. Omeroglu, B. Kara [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 939–946.

58. L. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24 year follow-up assessment / S. L. Ondra, H. Troupp, E. D. George, K. Schwab // *J. Neurosurg.* – 1990. – Vol. 73. – P. 387–391.

59. Soft-tissue vascular anomalies: Utility of US for diagnosis / H. J. Paltiel, P. E. Burrows, H. P. Kozakewich [et al.] // *Radiology.* – 2000. – Vol. 214. – P. 747–754.

60. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformation using Onyx: preliminary results of a prospective multicenter study / L. Pierot, C. anuel, D. Herbreteau [et al.] // *Interventional Neuroradiology.* – 2005. – Vol. 11. – P. 159–164.

61. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations / N. Revencu, L. M. Boon, J. B. Mulliken [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2009. – Vol. 29(7). – P. 959–965.
62. Richter G. T. Clinical course of arteriovenous malformations of the head and neck: a case series / G. T. Richter, J. Y. Suen // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2010. – Vol. 142. – P. 184–190.
63. Traumatic arteriovenous fistula: experience with 202 patients / J. V. Robbs, A. A. Carrim, A. M. Kadwa, M. Mars // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 1296–1299.
64. Rosenblatt M. Endovascular management of venous malformations / M. Rosenblatt // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22. – P. 264–275.
65. A Clinical Scoring System for Selection of Patients for PTEN Mutation Testing Is Proposed on the Basis of a Prospective Study of 3042 Probands / M.-H. Tan, J. Mester, C. Peterson [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 88(1). – P. 42–56.
66. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management / W. H. Tan, H. N. Baris, P. E. Burrows [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 44(9). – P. 594–602.
67. A novel association between RASA1 mutations and spinal arteriovenous anomalies / R. Thiex, J. B. Mulliken, N. Revencu [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2010. – Vol. 31(4). – P. 775–779.
68. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations / F. Trindade, O. Tellechea, A. Torrelo [et al.] // *Am. J. Dermatopathol.* – 2011. – Vol. 33. – P. 569–572.
69. Uller W. Arteriovenous malformations / W. Uller, A. Alomari, G. T. Richter // *Seminars in Ped. Surg.* – 2014. – Vol. 23. – P. 203–207.
70. Upton J. Special considerations in vascular anomalies: operative management of upper extremity lesions / J. Upton, A. Taghinia // *Clin. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 38. – P. 143–151.
71. Vikkula M. Molecular genetics of vascular malformations / M. Vikkula, L. M. Boon, J. B. Mulliken // *Matrix Biol.* – 2001. – Vol. 20(5-6). – P. 327–335.
72. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136 (1). – P. e203–e215.
73. Jr. Long-term outcome of embolotherapy and surgery for high-flow extremity arteriovenous malformations / R. I. Jr. White, J. Pollak, J. Persing [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 1285–1295.
74. Acroangiokeratosis Mali resulting from arteriovenous malformation: report of a case of Stewart-Bluefarb syndrome / M. Zutt, S. Emmert, I. Moussa [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2008. – Vol. 33(1). – P. 22–25.

ЧАСТИНА 4. КОМБІНОВАНІ СУДИННІ МАЛЬФОРМАЦІЇ

Комбіновані судинні аномалії є найскладнішими як для діагностики, оскільки мають різноманітні клінічні прояви, рідко зустрічаються, так і для лікування, оскільки можуть уражати великі ділянки тіла, різноманітні тканини і мають прогресуючий перебіг (Uller W. et al., 2014).

Синдроми можуть бути генетичними за походженням, та не обов'язково спадковими.

Нарпле стверджує, що такі порушення є результатом мутації соматичних клітин, а не клітин зародкової лінії. Повна гетерозиготність для такої мутації буде або несумісною з життям, або не зможе передатися через статеві клітини (Нарпле R., 1987). Ця гіпотеза підтверджена стосовно синдрому Протея (Lindhurst M. J. et al., 2011).

Синдром Sturge–Weber

Синдром Sturge–Weber характеризується капілярною мальформацією, що уражає I, II, III гілки трійчастого нерва (рис. 4.1, 4.2).



Рис. 4.1. Дівчинка С., 1 рік. Синдром Sturge–Weber, капілярна мальформація обличчя і тулуба, глаукома лівого ока.

Частота його складає 10 % у випадку ураження I гілки і зростає до 25 % і більше при двобічному ураженні I гілки і I, II та/або III (Hook K. P., 2013). Пацієнти з ізольованим ураженням II або III гілки мають низький ризик розвитку синдрому. Класичною тріадою синдрому Sturge–Weber є капілярна мальформація обличчя в проекції іннервації I

гілки трійчастого нерва, очні симптоми на іпсилатеральній стороні (глаукома, хороїдальні судинні мальформації, буфтальм) та аномалії головного мозку і оболонок (лептоменінгеальні судинні мальформації, атрофія головного мозку, кальцинати, розширення хондроїдального сплетення, венозні аномалії головного мозку).

У квітні 1879 року William Allen Sturge представив на клінічному товаристві Лондона історію дівчинки 6,5 років Ada Brook з судинною плямою правої половини обличчя, шиї і тулуба, у якої також відмічався надмірний ріст правої половини тіла. Автор описує також збільшення правого очного яблука (одна з ознак глаукоми). Офтальмологи діагностували міопію і надмірну васкуляризацію сітківки. Sturge передбачив, що у дівчинки є також «винні плями правої половини мозку». Frederic Parkes Weber опублікував опис клінічних симптомів та вперше описав рентгенологічну картину, проте у його працях не згадуються характерні внутрішньочерепні кальцинати. Згодом назва цього синдрому отримала подвійне ім'я цих клініцистів.

Такі клінічні симптоми як глаукома, судоми, мігреноподібний головний біль в результаті регіонального порушення кровообігу в головному мозку потребують ретельного обстеження і лікування (Maraña Pérez A. I. et al., 2016). У випадку периорбітального ураження необхідне офтальмологічне обстеження, вимірювання очного тиску. При появі клінічних симптомів слід негайно виконати МРТ з контрастуванням. Дітям без клінічних проявів МРТ доцільно проводити в пла-



Рис. 4.2. Дівчинка К., 1 рік, синдром Стурджа-Вебера з ураженням усіх трьох гілок трійчастого нерва, судомний синдром.

новому порядку у віці 4–6 місяців. Результати раннього МРТ можуть бути нормальними або виявляти розширення хороїдального сплетення чи ознаки локальної прискореної мієлінізації. Характерні лінійні кальцинати в мозкових оболонках, аномалії кори мозку та прилеглої білої речовини діагностують у більш пізньому віці. Іншими патологічними змінами є судинні аномалії м'якої мозкової оболонки і атрофія головного мозку. Рання діагностика є дуже важливою, оскільки доцільним є призначення антиконвульсивних засобів до появи клінічної картини судом (Baselga E., 2004).

Капілярним мальформаціям при синдромі Струджа–Вебера властиві прогресуючий перебіг та відсутність спонтанного регресу. Найбезпечнішим і найефективнішим способом їх лікування є фотодинамічна лазерна (ФДЛ) терапія (Qin et al., 2007). З моменту впровадження ФДЛ інші методики лікування КМ розглядають як альтернативні або допоміжні (Mulliken J. B., 2013). Слід пам'ятати про потенційну судомну активність у пацієнтів з синдромом Sturge–Weber, спалахи світла можуть спровокувати у них судоми. Тому лікування ФДЛ вимагає загального знеболювання і повинно проводитися у спеціалізованих стаціонарах після повного обстеження пацієнта.

Синдром Klippel–Trenaunay

Синдром Klippel–Trenaunay являє собою комбіновані судинні мальформації. Тріаду, що включає судинні мальформації, варикозне розширення вен, гіперплазію м'яких тканин або кісток вперше описали французькі лікарі Maurice Klippel та Trenaunay у 1900 році (Klippel M., Trenaunay P., 1900). На основі аналізу 51 випадку було встановлено, що синдром включає три основні компоненти:

1. Судинний невус, що поширюється на всю довжину кінцівки з метамерним розподілом;
2. Варикозні вени, що проявляються з народження або з раннього дитячого віку;

3. Гіпертрофію усіх тканин на ураженій стороні, особливо скелета, що розповсюджується на усі розміри – довжину, ширину, товщину.

Через сім років після опублікування зазначеної статті Frederic Parks Weber, австрійський дерматолог, чие ім'я пов'язане з трьома синдромальними формами судинних аномалій (Parkes Weber, Sturge–Weber, Rendu–Osler–Weber), описав у своїй статті «гемангіоектатичну гіпертрофію». При поверхневому огляді цього повідомлення, ознаки гігантизму та судинних мальформацій є такими ж, як і описані Klippel та Trenaunay. Проте істотною відмінністю цього стану, пізніше названого синдромом Parkes Weber, є наявність численних артеріовенозних нориць. Слід чітко диференціювати ці стани, тому що багато авторів, як сучасних, так і в минулому, об'єднують ці дві епонімічні назви як «Klippel–Trenaunay–Weber або Klippel–Weber–Trenaunay. Цікаво зазначити, що сам Parkes Weber заперечував це об'єднання (Mulliken J. B., Young A. E., 2013).

Сучасні методи вимірювання швидкості кровотоку та розмірів артеріовенозних сполучень показують, що пацієнти з синдромом Klippel–Trenaunay можуть мати дещо вищу швидкість кровотоку в уражених ділянках та підвищене шунтування крові через фізіологічні артеріовенозні сполучення, які, проте, ніколи не є клінічно значимими (Baskerville P. A. et al., 1985).

Згідно з сучасною класифікацією ISSVA, 2014, синдром Klippel–Trenaunay належить до судинних мальформацій, асоційованих з іншими аномаліями, що включає судинні мальформації з повільним кровотоком (венозні, капілярні, лімфатичні), варикозно розширені вени (включаючи персистуючі ембріональні вени) та/або надмірний ріст м'яких тканин та/або кісток ураженої кінцівки (Dasgupta R., Fishman S.J., 2014). У найбільшому спостереженні, що включає 252 пацієнти, всі три клінічні ознаки виявлено у 63 % випадків, у решти 37 % наявні два симптоми (Jacob A. G. et al., 1998).

Синдром Klippel–Trenaunay є рідкісною патологією, що зустрічається з частотою 1 випадок на 62 тисячі новонароджених (Driscoll D. J., Gloviczki P., 2013).

Існує декілька теорій щодо етіології синдрому Klippel–Trenaunay. Servelle стверджує, що первинною проблемою є обструктивна патологія глибоких вен кінцівок, яка спричиняє венозну гіпертензію і призводить до патологічного дренажу венозної крові та надмірного росту тканин (Servelle M., 1985).

Baskerville P. A. et al. зазначали, що доволі складно пояснити наявність капілярних плям та рудиментарної латеральної вени нижньої кінцівки як наслідок гіпоплазії глибоких вен. Більше того, 60 – 84 % пацієнтів мали нормальні глибокі вени і нормальний дренаж венозної крові. Автори запропонували гіпотезу, що основною причиною розвитку захворювання є порушення регресу рудиментарної сітки примітивних вен. Ця гіпотеза узгоджується з існуванням латеральної ембріональної вени стегна у більшості (але не у всіх) пацієнтів з синдромом Klippel–Trenaunay.

Утворення кровоносних судин відбувається внаслідок ембріонального васкулогенезу та ангиогенезу (M. Klagsbrun, P. A. D'Amore, 2012). Васкулогенез являє собою період ембріогенезу, протягом якого утворюється примітивна судинна сітка з поліпотентних мезенхімальних клітин-попередників. Ангіогенез є процесом, впродовж якого судини-попередники утворюють бруньки для формування нових судин. Утворення судинної сітки відбувається у ранній ембріональний період шляхом збалансованої інтеграції між резорбцією (апоптозом) примітивних судинних структур та проліферацією нових судинних каналів. В основі патогенезу синдрому Klippel–Trenaunay лежить регіональне порушення апоптозу примітивних судинних структур та/або патологічна проліферація аномальних судинних (або несудинних) структур.

Синдром Klippel–Trenaunay є спорадичним захворюванням, проте в його основі лежать певні соматичні мутації (Oduber C. E. U. et al., 2008). Пацієнти з CLOVES синдромом та

Klippel–Trenaunay синдромом мають деякі спільні фенотипові ознаки, зокрема для обох характерні капілярні, лімфатичні та венозні мальформації, надмірний ріст окремих ділянок. В обох випадках було виявлено множинні соматичні мутації PIK3CA (Kurek K. C. et al., 2012; Luks V. L. et al., 2015). Імовірно, клінічні відмінності визначаються часом виникнення генетичних поломок або генетичною схильністю у той час, коли виникають соматичні мутації.

Клінічні прояви синдрому Klippel–Trenaunay є дуже варіабельними. Зазвичай у процес залучена нижня кінцівка (85 %), двостороннє ураження виникає у 12,5 % пацієнтів, у 10 % випадків уражаються верхні і нижні кінцівки, а їх перехресне двобічне ураження описують у 2,5 % (Samuel M., Spitz L., 1995).

За невеликим винятком, фенотип при народженні визначає клінічні прояви у дитячому та юнацькому віці. Змінними клінічними ознаками є наступні:

- шкірні капілярні мальформації можуть ставати світлішими або темнішими;
- шкірні лімфатичні вузлики, виповнені прозорою рідиною, періодично набувають темно-вишневого кольору внаслідок крововиливів у порожнину;
- різниця у довжині кінцівок може прогресивно збільшуватися.

Окремі пухлиноподібні утворення можуть зменшуватися і навіть зникати по мірі регресу жирової тканини немовляти.

Варикозно розширені вени та лімфедема з часом стають помітнішими, тому необхідно чітко інформувати батьків, що клінічні прояви можуть змінюватися та в патологічний процес можуть втягуватися інші органи і тканини.

При синдромі Klippel–Trenaunay існує широкий спектр шкірних проявів. Колір капілярних мальформацій коливається від світло-рожевого до темно-бордового, вони можуть бути плоскими або припіднятими. З часом поверхня ураженої шкіри стає бородавчастою внаслідок експансії лімфатичного ураження шкіри, на поверхні капілярних плям з'являються лімфатичні вузлики діаметром 1 – 2 мм. Ці капілярно-лімфа-

тичні ураження є чутливими до зовнішніх впливів і можуть бути причиною кровотечі, яка виникає спонтанно або внаслідок мінімальної травми чи інфекції. Іншими шкірними проявами є гіпергідроз та гіпертрихоз.

Збільшення кінцівки в об'ємі зазвичай є результатом лімфостазу, венозного набряку та гіпертрофії м'яких тканин. Такі пацієнти схильні до інфекційних ускладнень, які часто виникають у ділянці дистальної частини кінцівок, зокрема пароніхії і бородавки. Для ураження лімфатичних судин характерне повільне загоєння ран (рис. 4.3).



А



В



С

Рис. 4.3. Дівчинка С., синдром Klippel-Trenaunay нижніх кінцівок, фото: А – у віці 5 днів, ускладнена некрозом в ділянці тилу стопи; В – у віці 1 місяць; С – у віці 6 місяців. Обширні капілярні мальформації, лімфатичні шкірні вузлики з періодичною лімфореєю, кровотечею, кісткові аномалії. За даними УЗД справа визначаються персистуюча ембріональна крайова вена і гіпоплазія глибоких вен кінцівки. Зліва деформація зумовлена лімфостазом, кістковими аномаліями, патологія вен не визначається.

Кістозні лімфатичні мальформації частіше виникають в малому тазі та в заочеревинному просторі (Liu N. F. et al., 2010). Судинні мальформації, в основному лімфатичні, призводять до істотної деформації зовнішніх статевих органів та ускладнень зі сторони сечостатевої системи (Husmann D. A. et al., 2008).

Maari і Frieden у пацієнтів з синдромом Klippel–Trenaunay відмічають високу частоту лімфатичних мальформацій кінцівки, до яких належать лімфангіектазія, великі лімфатичні мальформації, лімфедема, судинні міхурці, псевдоверукозні папули. Чітка демаркаційна лінія судинних плям вказує на більшу імовірність ураження лімфатичної системи (Maari С., Frieden I. J., 2004). Можливий легший перебіг синдрому, для якого характерні великі винні плями та незначне ураження венозних і лімфатичних судин. У таких пацієнтів ріст кінцівок пропорційний, ускладнення виникають рідко (Redondo P. et al., 2011).

Більшість ускладнень розвиваються у старшому віці. Варикозне розширення вен з'являється з віком, його діагностують практично у всіх пацієнтів старше 12 років. Часто персистує ембріональна крайова вена стегна, ембріогенез якої описаний у розділі «Венозні мальформації». Можливе варикозне розширення вен у басейні великої підшкірної вени.

Багато пацієнтів мають також аномалії глибоких вен, що включає їх розширення, формування аневризми, відсутність або гіпоплазію венозних клапанів та повну відсутність окремих глибоких вен. Компресія глибоких вен фіброзними тяжами описана Servelle M., 1985, та Driscoll D.J. and Gloviczki P., 2013.

Гіпертрофія м'яких тканин у пацієнтів з синдромом Klippel–Trenaunay може бути представлена обмеженим пухлиноподібним утворенням або мати розповсюджений характер, захоплюючи усю кінцівку. Ділянки гіпертрофії представлені жировою і фіброзною тканинами та кровоносними і лімфатичними судинами. Окрім різниці довжини кінцівок описані також інші ураження скелета, зокрема макро-

дактилія, синдактилія, агенезія фаланг тощо (Gloviczki P., Driscoll D. J., 2007).

Для уточнення діагнозу у немовлят виконують УЗ-дослідження з доплерографією. Кольорова дуплексна сонографія дозволяє визначити прохідність більшості вен, як поверхневих, так і глибоких, а також діагностувати патологію глибоких вен, зокрема гіпоплазію, аневризму, атрезію, недостатність клапанів (Qi H. T. et al., 2013). УЗД використовують для динамічного спостереження, діагностики тромбоемболічних ускладнень.

Сканограма кісток скелета необхідна для документування довжини кінцівок та обчислення різниці у довжині.

МРТ має численні переваги для дітей з синдромом Klippel–Trenaunay. Обстеження не супроводжується променевим навантаженням, дозволяє диференціювати ураження м'язів, кісток та підшкірної клітковини, можна також виявити нориці з швидким кровотоком (Ziyeh S. et al., 2004).

Контрастну венографію зазвичай використовують перед і після проведення склерозувальної терапії.

Лікування

У багатьох пацієнтів наявний набряк м'яких тканин різного ступеня вираженості. Набряк нижніх кінцівок посилюється, коли дитина починає ходити і приєднується вплив гравітації як додатковий чинник. Причиною набряку є ураження венозних і лімфатичних судин. Використовують еластичний трикотаж з силою компресії 30–40 або 40–50 мм рт. ст. Компресія значно покращує стан пацієнтів з венозним та лімфатичним набряком, проте не впливає на гіпертрофію тканин та довжину кінцівок (Sung H. M. et al., 2015).

Використання компресійного трикотажу має обмеження у дітей раннього віку, для яких характерне негативне сприйняття такого одягу, та у випадку шкірних вузликів уражень, коли тертя щільного компресійного одягу може провокувати збільшення епізодів кровотечі (Driscoll D. J., Gloviczki P., 2013).

Для поверхневих шкірних вузликів використовують склеротерапію з прямим введенням етанолу, тетрадецилсульфату

натрію або полідоканолу в порожнину. Ця методика дозволяє контролювати кровотечу і лімфорею, проте не приводить до повної ерадикації ураження. Склерозувальну терапію також використовують для облітерації поверхневих розширених вен.

Маніпуляції проводять кожні 4 – 8 тижнів. Пацієнти зазвичай потребують повторних маніпуляцій для запобігання прогресуючій дилатації судин. Лікування варикозно розширених вен проводять у більш пізньому віці.

Хірургічне лікування застосовують лише у випадку симптомних пацієнтів, які не є кандидатами для проведення менш інвазивних маніпуляцій. Судинні операційні втручання включають високу перев'язку маргінальної вени стегна, кліпування довгих поверхневих вен, флектомію через короткі шкірні розрізи.

Деякі автори пропонують раннє хірургічне втручання для запобігання гемодинамічним проблемам внаслідок венозної гіпертензії (Baraldini V. et al., 2002). Втручання включали кліпування латеральної маргінальної вени стегна, перев'язку варикозних вузлів, склеротерапію, лазерну фотокоагуляцію, висічення лімфатичних мальформацій.

В окремих пацієнтів може бути з успіхом використана резекція гіпертрофованих м'яких тканин. Метою такого втручання є зменшення об'єму, покращення функції, можливість носити нормальний одяг (Driscoll D. J., Gloviczki P., 2013). Видалення надмірного об'єму тканин у межах підшкірної клітковини дає добрі косметичні і функціональні результати, проте видалення субфасціальних уражень є менш ефективним і потенційно небезпечним. Висічення шкіри, ураженої лімфатичними вузликами, разом з резекцією прилеглої гіпертрофованої підшкірної клітковини, зменшує ризик інфекційних ускладнень.

У складних випадках необхідне лікування командою різнопрофільних спеціалістів, яка включає судинних, пластичних хірургів, ортопедів, фізіотерапевтів, психологів.

Синдром Servelle–Martorell

Синдром Servelle–Martorell, або ангіоостеогіпотрофічний синдром, описано як варіант синдрому Klippel–Trenaunay, він характеризується уповільненням росту ураженої кінцівки (Bircher A. J. et al., 1994). Для нього характерні також наявність капілярних плям і диспластичних вен. Судинні плями зазвичай більш бліді і не мають прогресуючого перебігу. Не характерні значні венозні мальформації.

Синдром капілярних мальформацій–артеріовенозних мальформацій

Синдром капілярних мальформацій–артеріовенозних мальформацій (Capillary malformation–arteriovenous malformation syndrome) описаний відносно недавно – у 2003 році (Eerola I. et al., 2003). Для нього характерні сімейні випадки, наявність атипових асиметричних капілярних мальформацій рожевого або червоного кольору, овальної чи округлої форми, з мультифокальним ураженням. Капілярні мальформації поєднуються з судинними мальформаціями з швидким кровотоком, які можуть бути шкірними, підшкірними, внутрішньом'язовими, внутрішньокістковими або уражати центральну нервову систему. Мутацію RASA1 виявлено у 6 з 17 уражених родин. МРТ головного мозку рекомендують як скринінгову процедуру для пацієнтів з множинними капілярними плямами для виключення судинних мальформацій головного мозку.

Синдром Протея

Синдром Протея (Proteus syndrome) має прогресуючий перебіг, мозаїчні прояви, спорадичні випадки, належить до рідкісних патологій, трапляється з частотою менше 1 випадку на 1 мільйон населення, не описано випадків успадкування, проте зустрічається у монозиготних близнюків (Brockmann K. et al., 2008).

Синдром названо іменем грецького морського бога, який міг змінювати свою форму.

Клінічними його ознаками є асиметричний надмірний ріст з ортопедичними ускладненнями, сполучнотканинний невус у ділянці долонь і підшов (рис. 4.4), доброякісні гамартоми, зокрема ліпоми, епідермальні невуси, плямиста гіпоплазія шкіри, локальна відсутність підшкірної жирової клітковини, характерний фенотип обличчя (довге обличчя, доліхоцефалія, антимонголідний розріз очей, низьке перенісся, широкі ніздрі і відкритий рот у спокої) і судинні аномалії з повільним кровотоком (капілярні мальформації, варикозно розширені вени, великокістозні лімфатичні мальформації). Майже всі пацієнти мають хоча б один із перелічених шкірних проявів. Вважають, що Joseph Merrick, відомий британець, що жив у ІХХ столітті і став прототипом героя фільму «Людина-слон», мав синдром Протея (Lindhurst M. J. et al., 2011). Це історія про людську гідність і нелюдські страждання, спричинені незвичним виглядом людини у жорсткому суспільстві.



А



В

Рис. 4.4. Хлопчик М., 8 місяців, синдром Протея: А – сполучнотканинний невус в ділянці ступні. В – синдактилія 2-3 пальців.

Нерідко складно буває диференціювати синдром Протея і синдром Кліпеля–Треноне, особливо стосовно проявів судинних мальформацій (Hoeger et al., 2004).

CLOVE синдром

CLOVE синдром є одним із останніх описаних комбінованих форм судинних аномалій (Sapp J. C. et al., 2007). Раніше у цих пацієнтів встановлювали діагноз синдрому Протея або Кліпеля–Треноне (Alomary A. I. et al., 2010). Автори пропонують аббревіатуру CLOVE: Congenital Lipomatous Overgrowth (вроджений надмірний ріст жирової тканини), Vascular Malformations (судинні мальформації), Epidermal Nevi (епідермальні невуси) та описують клінічні прояви синдрому у 7 пацієнтів. У таких дітей виявляють різноманітні вади опорно-рухового апарату, тому не випадково, що в назві незабаром з'являється літера S (CLOVES), яку трактують як skeletal deformities/scoliosis – деформації скелета/сколіоз (Alomari A. I., 2009).

Клінічні прояви синдрому є надзвичайно варіабельними, тяжкість його коливається від середньої до тяжкої. Пухлиноподібні утворення м'якої консистенції, безболісні, їх виявляють у підшкірній клітковині спини, фланків, передньої черевної стінки, аксиллярної ділянки, сідниць. Шкіра над ними зазвичай уражена капілярними мальформаціями, так званими «винними плямами» (рис. 4.5).

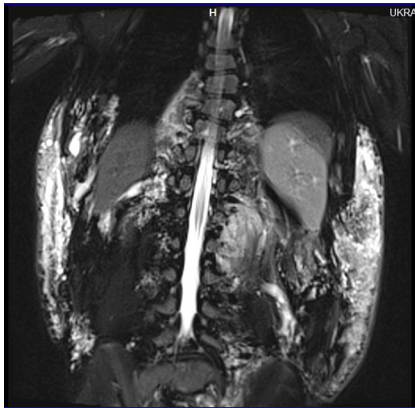
Для пацієнтів з CLOVES синдромом характерні судинні мальформації з повільним кровотоком, венозні і лімфатичні. Флебектазії, які розташовані в грудній стінці, верхніх і нижніх кінцівках, сприяють тромбоутворенню. Найчастіше венозні мальформації зустрічаються в системі непарної-напівнепарної вени і такі пацієнти мають високий ризик тромбоемболії легеневої артерії. Mulliken J. B. et al. описали летальний наслідок такого ускладнення, у зв'язку з чим рекомендують використовувати підключений фільтр для пацієнтів з CLOVES синдромом. Також перед проведенням запланованих резекційних операцій чи стабілізації хребта з приводу сколіозу



А



В



С

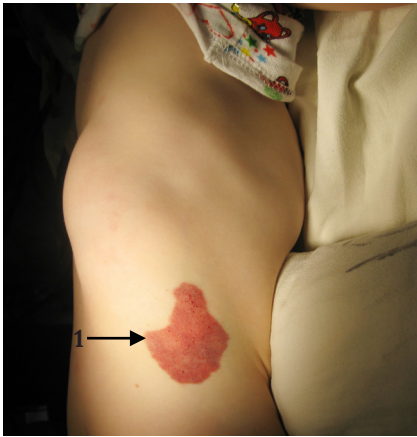
Рис. 4.5. Дівчинка Р., 8 років (фото). CLOVES синдром: А, В – фото: пухлиноподібні утворення грудної стінки, зумовлені надмірним ростом жирової тканини і лімфатичними, венозними мальформаціями. Капілярні плями і лімфатичні мальформації шкіри. Лімфостаз лівого стегна. Гігантизм 1-2 пальців правої стопи; С – МРТ в режимі T2, коронарна проекція, дрібнокістозні лімфатичні мальформації грудної стінки, заочеревинного простору.

пропонують профілактично проводити ендovasкулярну лазерну облітерацію, або проксимальну емболізацію ендovasкулярними спіралями чи хірургічну перев'язку.

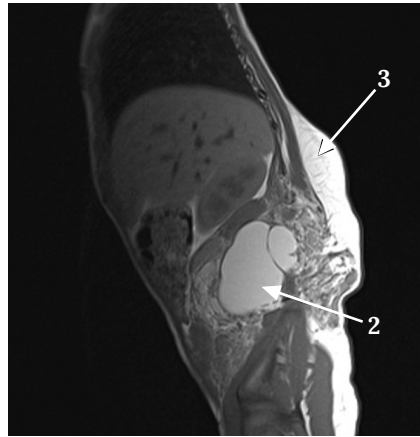
Лімфатичні мальформації є нетиповими, часто виявляються всередині жирових пухлин, в черевній і грудній порож-

нинах. Жирові розростання зазвичай добре васкуляризовані, тому можуть швидко рецидивувати після хірургічного видалення (Azizkhan R. G., 2013). Рідше у пацієнтів діагностують мальформації зі швидким кровотоком крові – паравертебральні артеріовенозні мальформації.

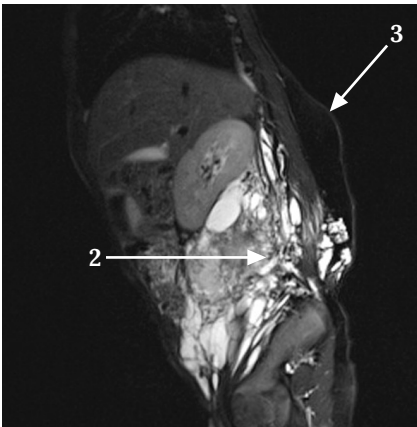
Зміни шкіри включають «винні плями», розширені вени, лімфатичні пухирці, пігментні плями, епідермальні невуси у вигляді злегка припіднятих ділянок шкіри світло-коричневого кольору (рис. 4.6).



A



B



C

Рис. 4.6. Дівчинка М., 2 роки, CLOVES синдром: А – фото, «шкірний невус» (1), пухлиноподібне утворення в ділянці спини; В – МРТ в режимі Т1, сагітальна проекція; С – МРТ в режимі Т2, сагітальна проекція: кістозна лімфатична мальформація черевної порожнини і заочеревинного простору (2), надмірне розростання жирової тканини в ділянці спини (3).

Крім того, у пацієнтів зустрічаються вади розвитку, назви яких не включено до аббревіатури. Розміри нирок часто є несиметричними: одна з них, частіше ліва, більша (рис. 4.7). Такі діти мають високий ризик виникнення нефробластоми, тому необхідний систематичний УЗД контроль. Іншими симптомами є шлунково-кишкові кровотечі, асиметрія обличчя і голови.

Характерними є вади розвитку кінцівок, зокрема великі широкі стопи або кисті, широкий простір між пальцями ніг та різні розміри кінцівок. На відміну від синдрому Протєя, гіпертрофія наявна уже при народженні і прогресує повільно, пропорційно росту дитини. Широкий проміжок між I і II пальцями стопи, так званий «сандальний проміжок» (рис. 4.8) часто поєднується з CLOVES синдромом, проте не є специфічною ознакою. Він також зустрічається при інших синдромах з надмірним ростом, зокрема при дисемінованих капілярних мальформаціях з надмірним ростом (ДСМО), синдромі Кліппеля–Треноне, макроцефалії–КМ, краніофронтоназальній дисплазії, а також у здорових людей.

Описані різні варіанти ураження спинного мозку у пацієнтів з CLOVES синдромом. Безпосереднє проникнення гіпер-

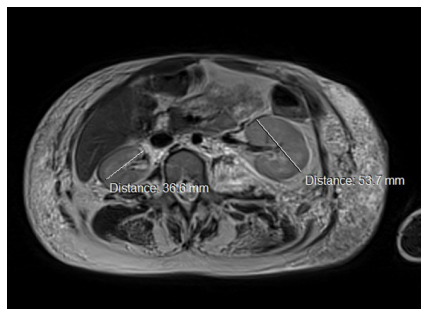


Рис. 4.7. Дівчинка Р., 8 років, CLOVES синдром. МРТ органів черевної порожнини в режимі Т2, аксіальна проекція, кістозні ЛМ підшкірної клітковини і заочеревинного простору. Нирки різних розмірів.



Рис. 4.8. Дівчинка М., 2 роки, CLOVES синдром. Широкий проміжок між I і II пальцями стопи («сандальний проміжок»).

трофованих жирових мас через міжхребцеві отвори в епідуральний простір може спричинити компресію спинного мозку або корінців. Переповнені розширені вени твердої мозкової оболонки всередині спинномозкового каналу можуть імітувати ефект «пухлини», тобто викликати клініку компресії тканини спинного мозку. Зустрічаються рідкісні паравертебральні артеріовенозні мальформації, при яких виникає венозна гіпертензія у паравертебральному сплетенні, спричиняючи рефлюкс в епідуральні вени, і, як наслідок, порушення функції спинного мозку (Alomari A. I. et al., 2011).

Не усі пацієнти мають повний комплекс перерахованих ознак, частіше це комбінація певних симптомів, деякі з них є прихованими. Тому таким пацієнтам необхідне обстеження вузьких спеціалістів з призначенням комплексу додаткових інструментальних обстежень.

Використовуючи сучасні технології для швидкого виділення і аналізу ДНК з клінічних і патологоанатомічних зразків багатодисциплінарна команда спеціалістів Бостонського дитячого шпиталю, до якої входили генетики, патологи і хірурги, ідентифікувала генетичну основу CLOVES синдрому.

Вчені встановили, що від 6 до 60 відсотків клітин у кожному зразку ураженої тканини містить мутацію гена, названого *PIK3CA*, який є ключовою частиною молекулярної регуляції поділу і росту клітин (Luks V. L. et al., 2015). У результаті мутації відбувалося прискорення росту тканини за відсутності зовнішніх сигналів регулювання росту. В неуражених тканинах мутації не виявлено.

Отже, CLOVES синдром є результатом соматичної мозаїчної мутації – мутації, яка виникає лише в певній частині клітин, а не в клітинах різних тканин організму.

Пренатальні ознаки CLOVES синдрому були описані Sapp J. C. et al. (2007) та Fernandez-Pineda I. et al. (2010). Пренатальні клінічні ознаки включають множинні накопичення рідини у підшкірній клітковині тулуба з внутрішніми перетинками, що нагадують ЛМ, локальне розширення заднього середостіння і заочеревинного простору та виступаючі широкі стопи.

При патоморфологічному дослідженні зразків виявляють дрібнокістозні ЛМ, ВМ або артеріовенозні фістули, що зазвичай супроводжуються надмірним ростом адипоцитів, підвищеним вмістом колагену. Типовим також називають проходження дрібних аномальних венозних каналів через жирову клітковину (Kurek K. C. et al., 2012).

На сьогодні радикальний спосіб лікування синдрому невідомий. Хірургічне втручання має за мету полегшити перебіг захворювання та запобігти його прогресуванню. Плануючи оперативне втручання слід пам'ятати, що аномальні розширені вени у пацієнтів з CLOVES є передумовою високого ризику тромбоемболічних ускладнень, в тому числі й тромбоемболії гілок легеневої артерії (Alomari et al., 2010).

Надмірний ріст тканин, макродактилія спричинені надмірним ростом фіброзно-жирової тканини та судинними мальформаціями різного ступеня вираженості. У багатьох пацієнтів з синдромом Кліппель–Треноне або CLOVES синдромом значна гіпертрофія однієї стопи супроводжується гіпертрофією іншої стопи внаслідок фіброзно-жирових розростань без судинних мальформацій (Mulliken J. B., 2013). МРТ дозволяє верифікувати судинний компонент. Плануючи хірургічне втручання необхідно диференціювати компоненти зі швидким та повільним кровотоком. Мальформації зі швидким кровотоком потребують передопераційної емболізації і широкої резекції, тоді як при мальформаціях з повільним кровотоком достатньо резекційних операцій.

Для безболісного, максимально комфортного носіння взуття втручання виконують як на м'яких тканинах, так і на кісткових структурах. Використовують наступні втручання:

- резекція м'яких тканин;
- ампутація пальців;
- епізіодез;
- повна або часткова ампутація.

Після визначення характеру уражень необхідно скласти план хірургічних втручань, оскільки необхідні численні операції. Протягом росту дитини деформації та надмірний ріст

можуть погіршуватися, що потребуватиме повторних втручань.

Синдром блакитних гумово-міхурних невусів

Синдром блакитних гумово-міхурних невусів (Bean синдром) є рідкісною формою судинних аномалій, що характеризується множинними венозними мальформаціями, які найчастіше уражають шкіру і внутрішні органи. Найнебезпечнішим ускладненням є тривалі шлунково-кишкові кровотечі, що призводять до хронічної анемії і необхідності у повторних гемотрансфузіях.

Частота захворювання у популяції невідома, оскільки усі опубліковані статті містять лише опис поодиноких випадків, яких нараховано загалом близько 200.

У 1860 році Gascoyen описав випадок смерті 44-річного чоловіка від компресії верхніх дихальних шляхів великим судинним утворенням, що займало половину обличчя. У пацієнта були також численні «невуси» у різних ділянках тіла. При аутопсії було виявлено декілька «гемангіом» у печінці і кишечнику. Майже через століття William Bennett Bean (1958) описав подібні поєднання шкірних та кишкових «гемангіом» та назвав їх терміном «blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS)» (синдром блакитних гумово-міхурних невусів). Синдром та-

кож отримав назву Bean синдром, за прізвиськом автора, який дав найповніший його опис (Bean W. B., 1958). Bean перший привернув увагу до унікальних властивостей шкірних судинних уражень, які являють собою м'які утворення темно-синього кольору, які легко стискаються і нагадують за консистенцією гумові кульки (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Венозний вузлик в ділянці долоні (вказано стрілкою).

У аціентів може бути від декількох до сотень шкірних уражень.

Деякі автори відмічають кореляцію між кількістю шкірних та органних вогнищ (Fishman S. J., Young A. E., 2013), проте у нашому випадку поодинокі ураження в ділянці долоні і гомілок поєднувалися з сотнями уражень шлунково-кишкового тракту і печінки (рис. 4.10).

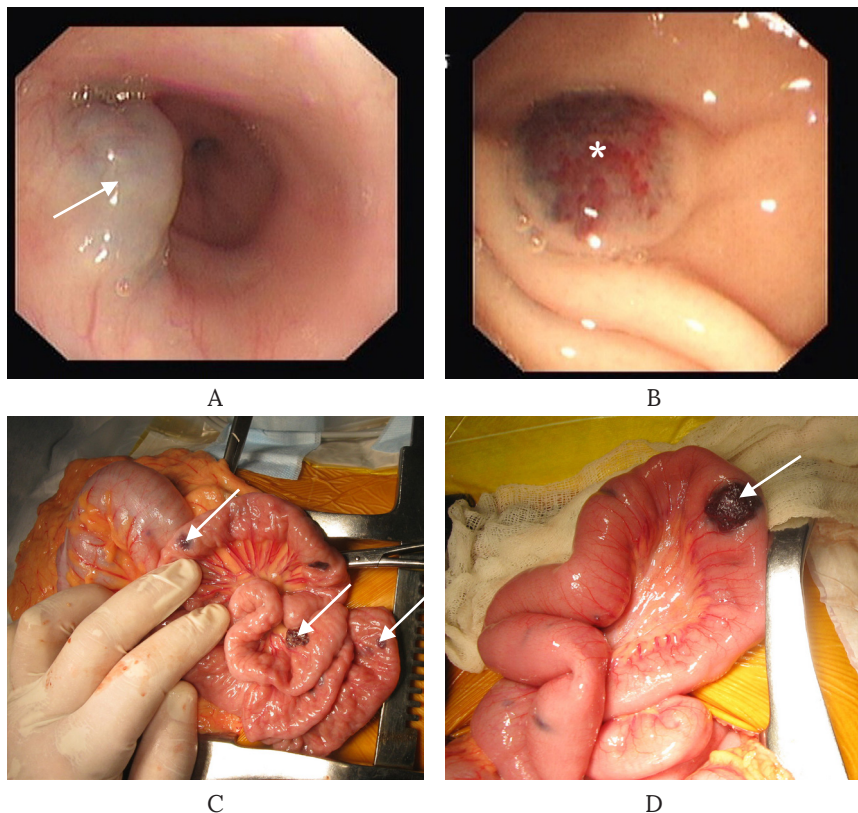


Рис. 4.10. Дівчинка К., 9 років, Веан синдром: А – ФЕГДС: судинне утворення в нижній третині стравоходу (стрілка); В – ФЕГДС: венозні мальформації в ділянці шлунка (зірочка); С – інтраопераційне фото: через серозну оболонку просвічуються численні венозні мальформації (окремі вказані стрілками); D – інтраопераційне фото: велике вогнище з трансмуральним поширенням (біла стрілка).

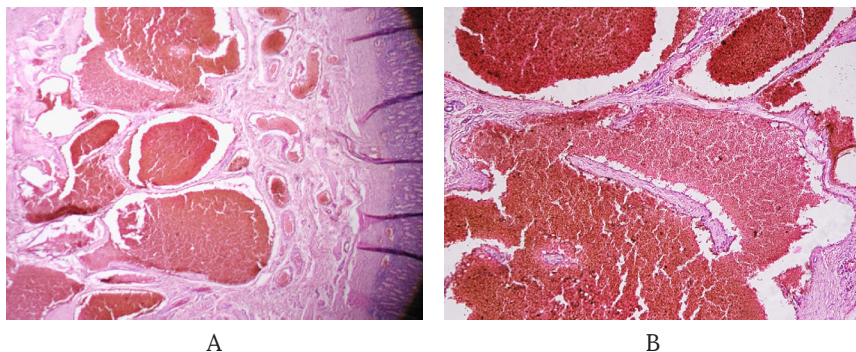


Рис. 4. 11. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксилін-еозином, А - збільшення $\times 10$. Великі венозні канали, що уражають підслизовий і м'язовий шари. В - збільшення $\times 40$. Тонкостінні канали з нерівномірними м'язовим шаром.

Шкірні прояви існують від народження, проте зазвичай діагноз у цьому віці не встановлюють, враховуючи рідкісність патології та відсутність настороженості педіатрів і дерматологів, до яких найчастіше вперше звертаються батьки пацієнтів. Шлунково-кишкові кровотечі вперше виникають у ранньому віці і тривають впродовж всього життя. Масивна раптова кровотеча виникає вкрай рідко. Зазвичай пацієнти страждають від хронічної постгеморагічної анемії, довічно потребуючи замісної терапії препаратами заліза і повторних переливань крові. На жаль, неможливо передбачити, які з множинних шлунково-кишкових вогнищ можуть стати причиною кровотечі.

Іншими можливими ускладненнями є заворот, інвагінація кишечника, некроз слизової оболонки кишки (Huang W., Rhodes A., 2012).

У пацієнтів з Веан вогнища венозних мальформацій можуть зустрічатися також в інших органах і тканинах, зокрема в головному мозку, печінці, селезінці, нирках, легенях, бронхах тощо (Gilbey L. K., Girod C. E., 2003). Тому окрім характерної для цього захворювання шлунково-кишкової кровотечі можуть виникати такі ускладнення як кровохаркання, метрорагія, гематурія.

Переважна більшість випадків захворювання є спорадичними, зареєстровані випадки аутосомно-домінантної передачі. Проте жодних молекулярно-генетичних передумов виникнення захворювання не опубліковано.

Діагностика Беан синдрому з використанням променевиx методів візуалізації затруднена і не має характерних ознак. МРТ у режимі T2 демонструє локальний високий сигнал, як і при інших венозних мальформаціях. Ураження тонкої кишки погано візуалізуються як на МРТ, так і на КТ, також вони достовірно не виповнюються контрастом при виконанні ангіографії (Kassarjian A. et al., 2003).

Патогномонічні симптоми виявляють під час ендоскопічного обстеження.

Для оцінки стану слизової оболонки тонкої кишки може бути використана капсульна ендоскопія як неінвазивний інформативний спосіб візуалізації (Barlas A. et al., 2008).

Однозначно проблема лікування Беан синдрому не вирішена. Шкірні ураження зазвичай швидко не прогресують і не потребують активного втручання, проте у деяких випадках виникає необхідність їх видалення у зв'язку з косметичними дефектами.

Численні лікувальні стратегії було запропоновано для зупинки кровотечі у пацієнтів з Беан синдромом, включаючи антиангіопроліферативні препарати і ендоскопічні підходи. Деякі автори використовують виключно фармакологічні препарати, без хірургічного втручання чи ендоскопічних маніпуляцій, наприклад інтерферон і кортикостероїди (Boente M. C. et al., 1999), октреотид (Gonzalez D. et al., 2001).

Ендоскопічні методи лікування включають аргонову коагуляцію, лігування, склерозування, кліпування окремих вогнищ (Singh R. A., Haber G. B., 1999; Ng W. T., Kong C. K., 2003; Grammatopoulos A. et al., 2013).

Неефективність лікувальних методик у більшості випадків спонукала клініцистів поєднувати різні способи лікування. Описана спроба поєднання ендоскопічної лазерної коагуляції та курсів стероїдної терапії (Dieckmann K. et al., 1994).

У деяких випадках автори обмежуються симптоматичною терапією, яка включає корекцію анемії шляхом призначення препаратів заліза та повторних гемотрансфузій (Jin X. L. et al., 2014).

Оскільки судинні ураження BRBNS узгоджуються з вродженими судинними аномаліями більше, ніж з проліферативними пухлинами, не дивно, що антиангіогенні препарати, такі як кортикостероїди та інтерферон, не дають очікуваного терапевтичного ефекту. З іншого боку, вроджені вади розвитку не повинні відновлюватися після резекції. Однак багато авторів вважають хірургічне втручання надмірно агресивним та неефективним при множинних венозних мальформаціях, оскільки вони часто рецидивують після видалення (Gonzalez D. et al., 2001; Ng W. T., Kong C. K., 2003). З проблемою рецидиву венозних мальформацій ми зустрілися і у нашій практиці, коли після повного видалення венозних мальформацій шлунка з аргонною коагуляцією ми спостерігали нові ділянки уражень уже через три місяці після операції (рис. 4.12).

Найбільший клінічний досвід хірургічного лікування пацієнтів з Veau синдромом представлено групою лікарів Бостонського дитячого шпиталю (Fishman S. J. et al., 2005), їм довелося

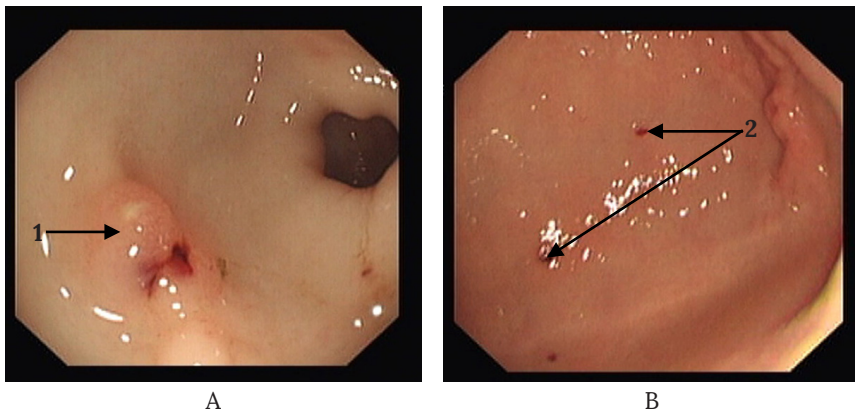


Рис. 4.12. Дівчинка К., 9 років, Veau синдром. ФЕГДС: А – рецидив в ділянці видалених судинних утворень (1); В – нові вогнища на слизовій оболонці шлунка (2).

лікувати 10 пацієнтів. Автори пропонують радикальне хірургічне видалення усіх вогнищ шлунково-кишкового тракту, незалежно від їх кількості, локалізації та тривалості операції. В останніх 6 пацієнтів було проведено повну інтраопераційну ендоскопію шлунково-кишкового тракту. Середня тривалість операції складала 14 годин (діапазон 7–23 години), було видалено від 4 до 557 (в середньому 137) вогнищ. Рецидив кровотечі виник в одного пацієнта, в двох інших діагностовано резидуальні вогнища.

Враховуючи відсутність єдиного ефективного методу лікування, значний інтерес викликає використання нових фармакологічних засобів. Зокрема, у 2012 році Yuksekkaaya et al. вперше повідомили про ефективне використання низьких доз рапаміцину (сіролімусу) у 8-річної дівчинки з BRBNS, що проявлявся шкірними ураженнями, рецидивуючими шлунково-кишковими кровотечами та масивною внутрішньом'язовою гематомою. Після призначення сіролімусу швидко зменшилися у розмірах шкірні ураження і гематома, припинилися шлунково-кишкові кровотечі. Автори не виявили жодних побічних ефектів після 20-місячного періоду призначення препарату.

Проте досвід використання препарату невеликий і відсутні дані стосовно того, чи відновиться кровотеча після припинення лікування (Dasgupta R., Fishman S. J., 2014).

Висновки

Комбіновані судинні мальформації виділено в окремі синдроми, для більшості з яких ідентифіковано генетичні мутації, визначено механізм передачі і ризик захворюваності.

Комбіновані судинні мальформації є рідкісними патологічними станами, яким властиві різноманітність клінічних проявів і прогресуючий перебіг.

Судинний компонент зазвичай поєднується з патологією інших тканин і органів, зокрема з патологічним розростанням фіброзної і жирової тканин, скелетними аномаліями.

Прогресування захворювання призводить до виникнення больового синдрому, порушення функції і розвитку ускладнень (тромбоемболічних, інфекційних).

Лікування комбінованих судинних мальформацій зазвичай складне і тривале та потребує мультидисциплінарного підходу за участі лікарів різних спеціальностей, які мають досвід у лікуванні судинних аномалій.

Перелік літературних джерел

1. Alomari A. I. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome / A. I. Alomari // *Clin Dysmorphol.* – 2009. – Vol. 18(1). – P. 1–7.
2. CLOVES syndrome with thoracic and central phlebectasia: Increased risk of pulmonary embolism / A. I. Alomari, P. E. Burrows, E. Y. Lee [et al.] // *The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 140, No. 2. – P. 459–463.
3. Complex spinal-paraspinal fast-flow lesions in CLOVES syndrome: analysis of clinical and imaging findings in 6 patients / A. I. Alomari, G. Chaudry, G. Rodesch [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32(10). – P. 1812–1817.
4. Alomari^b A. I. Hermann Friedberg's case report: an early description of CLOVES syndrome / A. I. Alomari^b, R. Thiex, J. B. Mulliken // *Clin. Gene.* – 2010. – Vol. 78 – P. 342–347.
5. *Angiogenesis: Biology and Pathology* / Edited by M. Klagsbrun, P. A. D'Amore. – CSH Press, Gold Spring harbor: New York. – 2012. – P. 295–304.
6. Azizkhan R. G. Complex vascular anomalies / R. G. Azizkhan // *Pediatr. Surg. Intern.* – 2013. – Vol. 29 – P. 1023–1038.
7. Vercellio Early surgical management of Klippel-Trenaunay syndrome in childhood can prevent long-term haemodynamic effects of distal venous hypertension / V. Baraldini, M. Coletti, L. Cipolat, D. Santuari // *J. of Ped. Surg.* – 2002. – Vol. 37 (2). – P. 232–235.
8. Role of capsule endoscopy in blue rubber bleb nevus syndrome / A. Barlas, E. Avsar, A. Bozbas, C. Yegen // *Can. J. Surg.* – 2008. – P. 51
9. Baselga E. Sturge-Weber Syndrome / E. Baselga // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2004. – Vol. 23(2). – P. 87–98.
10. Baskerville^a P. A. The etiology of the Klippel-Trenaunay syndrome / P. A. Baskerville^a, J. S. Ackroyd, N. L. Browse // *Ann. Surg.* – 1985. – Vol. 202. – P. 624–627.

11. The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical, radiological and haemodynamic features and management / P. A. Baskerville, J. S. Ackroyd, M. Lea Thomas, N. L. Browse // *Br. J. Surg.* – 1985. – Vol. 72(3). – P. 232–236.
12. Bean W. B. Blue rubber-bleb nevi of the skin and gastrointestinal tract. In: W. B. Bean *Vascular Spiders and Related Lesions of the Skin.* Springfield, IL: Charles C. Thomas. – 1958 – P. 17–185.
13. Angiodysplastic syndrome with capillary and venous malformation associated with soft tissue hypotrophy / A. J. Bircher, J. Y. Koo, I. J. Frieden, T. G. Berger // *Dermatology.* – 1994. – Vol. 189(3). – P. 292–296.
14. Blue rubber bleb nevus (Bean Syndrome): evolution of four cases and clinical response to pharmacologic agents / M. C. Boente, M. R. Cordisco, M. V. Frontini, R. A. Asial // *Pediatr. Dermatol.* – 1999. – Vol. 16. – P. 222–227.
15. Monozygotic twins discordant for Proteus syndrome / K. Brockmann, R. Happle, F. Oeffner, A. Konig // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2008. – Vol. 146A. – P. 2122–2125.
16. Dasgupta^a R. ISSVA classification / R. Dasgupta^a, S. J. Fishman // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 158–161.
17. Dasgupta^b R. Management of visceral vascular anomalies / R. Dasgupta^b, S. J. Fishman // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 216–220.
18. Combined laser-steroid therapy in blue rubber bleb nevus syndrome: case report and review of the literature / K. Dieckmann, C. Maurage, N. Faure [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 1994. – Vol. 4 – P. 372–374.
19. Driscoll D. J. Combined slow-flow vascular malformation of the lower limb: Klippel-Trenaunay syndrome. In: *Mulliken & Young's Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations* / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013 – P. 1027–1040.
20. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations / I. Eerola, L. M. Boon, J. B. Mulliken [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 73. – P. 1240–1249.
21. Perinatal clinical and imaging features of CLOVES syndrome / I. Fernandez-Pineda, M. Fajardo, G. Chaudry, A. I. Alomari // *Pediatr. Radiol.* – 2010. – Vol. 40(8). – P. 1436–1439.
22. Blue rubber bleb nevus syndrome: surgical eradication of gastrointestinal bleeding / S. J. Fishman, C. J. Smithers, J. Folkman [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241 – P. 523–528.
23. Fishman S. J. Slow-flow vascular malformations / In *Mulliken & Young's Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations* / J. B Mulliken, P. E. Burrows, S. J. Fishman – 2-nd ed., Oxford University Press; 2013. – P. 562–594.

24. Gilbey L. K. Blue rubber bleb nevus syndrome: endobronchial involvement presenting as chronic cough / L. K. Gilbey, C. E. Girod // *Chest.* – 2003. – Vol. 124(2). – P. 760–763.

25. Głowiczki P. Klippel-Trenaunay syndrome: current management / P. Głowiczki, D. J. Driscoll // *Phlebology.* – 2007. – Vol. 22(6). – P. 291–298.

26. Chronic subcutaneous octreotide decreases gastrointestinal blood loss in blue rubber-bleb nevus syndrome / D. Gonzalez, B. J. Elizondo, S. Haslag [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2001. – Vol. 33. – P. 183–188.

27. Grammatopoulou A. Combined use of band ligation and detachable snares (endoloop) in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome / A. Grammatopoulou, K. Petrakib, G. Katsorasa // *Ann. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 26 (3). – P. 264–266.

28. Happle R. Lethal genes surviving by mosaicism: A possible explanation for sporadic birth defects involving the skin / R. Happle // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1987. – Vol. 16. – P. 899–906.

29. Vasculart anomalies in Proteus syndrome / P. H. Hoeger, A. Martinez, J. Maerker, J. I. Harper // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2004. – Vol. 29. – P. 222–230.

30. Hook K. P. Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period / K. P. Hook // *Seminars in Perinatology.* – 2013. – Vol. 37. – P. 40–48.

31. Huang W. A Case of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome with Gastrointestinal and Central Nervous System Involvement / W. Huang, A. Rhodes // *Pediatr. Dermatol.* – 2012. – Vol. 29 (4). – P. 524–525.

32. Husmann D. A. Klippel-Trenaunay syndrome: incidence and treatment of genitourinary sequelae / D. A. Husmann, S. R. Rathburn, D. J. Driscoll // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 1244–1249.

33. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management / A. G. Jacob, D. J. Driscoll, W. J. Shaughnessy [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 1998. – Vol. 73. – P. 28–36.

34. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report and literature review / X. L. Jin, Z. H. Wang, X. B. Xiao [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (45). – P. 17254–17259.

35. Imaging-characteristics of blue rubber bleb nevus syndrome / A. Kassarian, S. J. Fishman, V. L. Fox, P. E. Burrows // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2003. – Vol. 181(4). – P. 1041–1048.

36. Klippel M. Du naevus variquex osteohypertrophique / M. Klippel, P. Trenaunay // *Arch. Gen. Med.* – 1900. – Vol. 3. – P. 641–672.

37. Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome / K. C. Kurek, V. L. Luks, U. M. Ayturk [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 90(6). – P. 1108–1115.

38. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome / M. J. Lindhurst, J. C. Sapp, J. K. Teer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 – P. 611–619.
39. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome / M. J. Lindhurst, J. C. Sapp, J. K. Teer // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 611–619.
40. Liu N. F. Lymphatic malformation is a common component of Klippel-Trenaunay syndrome / N. F. Liu, Q. Lu, Z. X. Yan // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 52(6). – P. 1557–1563.
41. Lymphatic and Other Vascular Malformative/Overgrowth Disorders Are Caused by Somatic Mutations in PIK3CA / V. L. Luks, N. Kamitaki, M. P. Vivero [et al.] // *R. J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 166 (4). – P. 1048–1054.
42. Maari C. Klippel-Trénaunay syndrome: the importance of «geographic stains» in identifying lymphatic disease and risk of complications / C. Maari, I. J. Frieden // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 51(3). – P. 391–398.
43. Analysis of Sturge-Weber syndrome: A retrospective study of multiple associated variables / A. I. Marañá Pérez, M. L. Ruiz-Falcó Rojas, V. Puertas Martín [et al.] // *Neurologia.* – 2016. – Vol. 7. – P. S0213–4853.
44. Mulliken J. B. Vascular Malformation of Head and neck / in Mulliken & Young's Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 839–844.
45. Mulliken J. B. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics / J. B. Mulliken, J. Glowacki // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1982. – Vol. 69. – P. 412–422.
46. Mulliken J. B. Vascular malformations with overgrowth In: Mulliken & Young's Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 603–634.
47. Ng W. T. Argon plasma coagulation for blue rubber bleb nevus syndrome in a female infant / W. T. Ng, C. K. Kong // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2003. – Vol. 13. – P. 137–139.
48. Oduber C. E. U. Klippel-Trenaunay Syndrome: Diagnostic Criteria and Hypothesis on Etiology / C. E. U. Oduber, C. M. A. Van der Horst, R. C. M. Hennekam // *Annals of Plastic Surgery.* – 2008. – Vol. 60 (2). – P. 217–223.
49. The role of colour Doppler sonography in the diagnosis of lower limb Klippel-Trénaunay syndrome / H. T. Qi, X. M. Wang, X. D. Zhang [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2013. – Vol. 68(7). – P. 716–720.

50. Photodynamic therapy of port wine stains – a report of 238 cases / Z. Qin, K. Li, L. Ren, X. Liu // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2007. – Vol. 4. – P. 53–59.
51. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb Part I. Clinical diagnosis / P. Redondo, L. Aguado, A. Martinez-Cuesta // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 65. – P. 893–906.
52. Samuel M. Klippel-Trenaunay syndrome: clinical features, complications and management in children / M. Samuel, L. Spitz // *Br. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 757–61.
53. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients / J. C. Sapp, J. T. Turner, J. M. van de Kamp [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 143A. – P. 2944–2958.
54. Servelle M. Klippel and Trénaunay's syndrome. 768 operated cases / M. Servelle // *Ann. Surg.* – 1985. – Vol. 201(3). – P. 365–373.
55. Singh R A. Techniques in managment of nonvariceal, nonangiodysplastic gastrointestinal lesions with argon plasma coagulation, band ligation, and endoscopic clips/loops / R. A. Singh, G. B. Haber // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 3. – P. 135–139.
56. Clinical Experience of the Klippel-Trenaunay Syndrome / H. M. Sung, H. Y. Chung, S. J. Lee [et al.] // *Arch. Plast. Surg.* – 2015. – Vol. 42(5). – P. 552–558.
57. Uller W. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies / W. Uller, S. J. Fishman, A. I. Alomari // *Seminars in Ped. Surg.* – 2014. – Vol. 23. – P. 208–215.
58. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus / H. Yuksekkaya, O. Ozbek, M. Keser, H. Toy // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 129(4). – P. e1080–1084.
59. Parkes Weber or Klippel-Trenaunay syndrome? Non-invasive diagnosis with MR projection angiography / S. Ziyeh, J. Spreer, J. Rössler [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2004. – Vol. 14(11). – P. 2025–2029.

ЧАСТИНА 5. ВПЛИВ СУДИННИХ АНОМАЛІЙ НА РОЗВИТОК ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Судинні вади мають здатність впливати на розвиток опорно-рухового апарату. Характер цього впливу визначається типом тканин, які залучені у процес (шкіра, підшкірна клітковина, м'язи, фасція, кістка) та видом аномальних судин (артерії, вени, капіляри, лімфатичні судини). Судинні аномалії можуть спричинити пригнічення або стимуляцію росту, що призводить до асиметрії і порушення функції (Breugem et al., 2004). Лікар-ортопед, який займається лікуванням цієї групи пацієнтів, повинен використовувати ту ж термінологію, що і колеги-хірурги, які працюють у галузі судинних аномалій. Зокрема, слід дотримуватися основного поділу судинних аномалій на судинні пухлини і судинні мальформації (Wassef M. et al., 2015). У судинних мальформаціях виділяють дві основні категорії вад – судинні мальформації зі швидким кровотоком, які утворені аномальними стовбуровими артеріями, артеріовенозними норицями або артеріовенозними аномаліями, та судинні мальформації з повільним кровотоком, які утворені капілярами, лімфатичними судинами, венами. Окремо виділяють комбіновані види судинних мальформацій, які можуть характеризуватися як повільним, так і швидким кровотоком. Ці складні форми часто викликають гіперплазію м'яких тканин і стимулюють надмірний ріст скелета.

Порядок проведення медичного огляду опорно-рухового апарату

Функціональні і анатомічні порушення опорно-рухового апарату у дітей з судинними мальформаціями в більшості ви-

падків мають прогресуючий перебіг і корелюють з тяжкістю судинних змін.

Комплексне обстеження опорно-рухового апарату має включати наступні компоненти.

1. Загальний огляд:

- дослідження ходи, виявлення кульгавості;
- оцінка постави, виявлення стійких порушень осі хребта у фронтальній і сагітальній площинах;
- використання допоміжних ортопедичних пристосувань, які полегшують пересування – тростина, милиці, ходунки, інвалідний візок.

2. Місцеве дослідження:

- виявлення наявності деформації, вкорочення і асиметрії кінцівки;
- опис шкіри – забарвлення, цілісність, температура і шкірні висипання;
- верхні кінцівки: дослідження осі кінцівки, діапазону рухів у суглобах, вимірювання сили, наявність асиметрії, вкорочення, припухлості, набряку, болю;
- нижні кінцівки: дослідження осі кінцівки, діапазону рухів у суглобах, вимірювання сили, наявність асиметрії, вкорочення, припухлості, набряку, болю.

При огляді насамперед потрібно звернути увагу на поставу і характер ходи. Кульгавість може бути спричинена вкороченням кінцівки, обмеженням рухів у суглобі, зниженням сили м'язів або болем. Слід документувати об'єм рухів у суглобах кінцівки, вимірювання їх конфігурації, наявність або відсутність болю при рухах. Також необхідно визначити рейтинг сили у всіх групах м'язів. Підлягають обов'язковому опису місцеві зміни шкіри, наявність різниці температури, зміна об'єму при стисканні, характеристика місцевого кровотоку, що визначається при доплерівському скануванні. Вимірювальну стрічку використовують для визначення обхвату і довжини кінцівок, ця процедура повинна бути обов'язковим компонентом кожного ретельного обстеження пацієнта з судинними аномаліями. Точний розмір локальної судинної мальформації має бути вимірний і задокументований (рис. 5.1).



А



В



С

Рис. 5.1. Дівчинка П., 12 років. Лімфатична мальформація правої верхньої і нижньої кінцівок, надмірний ріст правої нижньої кінцівки: А – фото у вертикальному положенні; В – вимірювання обхвату нижніх кінцівок; С – вимірювання обхвату верхніх кінцівок.

Після завершення огляду пацієнта лікар повинен визначити характер циркуляторних змін (сповільнення або прискорення току крові в ураженій ділянці), ступінь порушення анатомічного розвитку опорно-рухового апарату, його вплив на функцію, а також спрогнозувати вплив судинної мальформації на подальше прогресування виявлених патологічних змін.

Ортопедичні прояви судинних мальформацій

Вади розвитку груднини

Оригінальний акронім PHACE не включає екстракраніофасціальні аномалії. Проте добре відомо, що сегментарні гемангіоми обличчя і шиї поєднуються з незарощенням груднини і надпупковим швом (Gorlin R. J. et al., 1994; Mulliken J. V., 2013). Інколи шкірна гемангіома знаходиться над розщепленням груднини. Найпоширенішим місцем розщеплення є руків'я груднини. Для включення стернальних аномалій до акроніму PHACE було додано літеру S (Metry D. W. et al., 2001). S також може відображати наявність надпупкового шва (supra-umbilical raph) (рис. 5.2)).



A



B



C

Рис. 5.2. Дівчинка Б., PHACE синдром: А – фото у 2 місяці – сегментарні гемангіоми обличчя і розщеплення груднини, через шкіру просвічується перикард (1); В– фото після операції корекції розщеплення груднини, виконаної за методом Jewett у модифікації клініки; С – надпупковий шов.

Хірургічне лікування розщеплення груднини у дітей до року проводять за методикою Jewett (1955 р.), коли дефект може бути закритий місцевими тканинами (без хондротомії). У дітей старше 1 року при ригідній грудній стінці операцію виконують за методикою Sabiston (1958 р.), з парастернальною субокісною хондротомією.

Різниця довжини кінцівок

Судинні вади розвитку, як правило, пов'язані з осьовим порушенням довжини кінцівок внаслідок надмірно швидкого росту або його пригнічення. При дослідженні великої групи пацієнтів Kim зі співавторами (Kim Y. W. et al., 2006) виявили, що не залежно від виду судинної мальформації – венозна, артеріовенозна, капілярна, лімфатична чи їх поєднання, – різниця у довжині ніг не перевищувала 2 см. Це спостереження суперечить загальній логіці та більшості відомих клінічних спостережень, згідно з якими найістотніша різниця у довжині кінцівок спостерігається у пацієнтів з мальформаціями зі швидким кровотоком (артеріовенозними) (Enjolras O. et al., 2004). Мальформації з повільним кровотоком менш вірогідно пов'язані зі стимуляцією росту, ніж артеріальні ураження. Синдром Кліппеля–Треноне (КТС) є комбінованою мальформацією з повільним кровотоком, що включає капілярні, венозні та лімфатичні мальформації (КВЛМ) і часто поєднується з прискоренням росту кінцівки (Driscoll D. J. et al., 2013). Тим не менше, у 10 % пацієнтів з КТС відмічається вкорочення кінцівки на стороні ураження (Kasser J. R., Spencer S. A., 2013). Інколи капілярні мальформації з гіпоплазією м'яких тканин, зокрема шкірна мармурова телеангієктазія, пов'язані з пригніченням росту (Bircher A. J. et al., 1940). Дифузні капілярні мальформації часто супроводжуються розростанням м'яких тканин, інколи збільшенням довжини кінцівки (рис. 5.3).

Стимуляція росту кінцівки часто відбувається при мальформаціях зі швидким кровотоком, наприклад при син-



Рис. 5.3. Хлопчик С., 2 місяці, синдром Кліппеля-Треноне. Капілярні плями і прискорений ріст правої нижньої кінцівки.

дромі Паркса–Вебера, коли існують численні мікроартеріо-венозні нориці у шкірі та м'язах.

Вимірювання

Документування різниці довжини кінцівок вимагає як фізикального дослідження, так і рентгенологічного. Слід пам'ятати, що згинальні установки в суглобах кінцівки можуть викликати невідповідність довжини кінцівок, як

це відбувається при підшововому згинанні стопи. Досліджуйте пацієнта у положенні стоячи. Асиметрія таза, його нахил у більшості випадків свідчать про різну довжину кінцівок (рис. 5.4).

Підкладання компенсаторного блока під вкорочену кінцівку дозволяє стабілізувати таз і документується як функціональна різниця у довжині кінцівок. Компенсаторний блок використовується як доповнення до вимірювання стегнової і великогомілкової кісток і дозволяє врахувати вкорочення, пов'язане з наявністю згинальних контрактур, різницею висоти стоп. Це найточніший спосіб оцінки функціональної різниці довжини нижніх кінцівок. Радіологічні методи дозволяють лише виміряти довжину стегна і гомілки та не дають уявлення про функціональне вкорочення.

Інший спосіб полягає у використанні сантиметрової стрічки для визначення відстані від передньої верхньої ості клубової кістки до медіальної кісточки. Ця величина називається «істинною» різницею довжини нижніх кінцівок. Також різницю у довжині кінцівок можна визначити за результатами вимірювання відстані між пупком і медіальною кісточкою. Однак при несиметричному положенні ніг результати дослідження можуть виявитися неточними.



А



В

Рис. 5.4. Дівчинка Т., 12 років. Венозна мальформація правої нижньої кінцівки, ускладнена атрофією м'язів, контрактурою колінного суглоба, вкороченням кінцівки. А – фото у вертикальному положенні (видима різниця довжини кінцівок, асиметрія таза, сколіоз); В – МРТ демонструє судинне ураження м'язів нижньої кінцівки.

Перш ніж приступати до лікування, важливо визначити, очевидна різниця у довжині кінцівок є анатомічною, істинною, чи вторинною, функціональною, спричиненою суглобовими контрактурами. На додаток до фізикального дослідження довжину кісток скелета визначають за результатами

рентгенографії. Рентгенологічні дослідження виконують як правило з інтервалом 1–2 роки для того, щоб документувати ступінь зміни довжини кінцівок під час росту дитини. Частота цих рентгенологічних вимірювань може збільшуватися при «скачках росту» з метою належного планування часу епіфізіодезу.

Зазвичай різниця у довжині кінцівок у дітей з судинними мальформаціями залежить від тяжкості вади на стороні ураження. Цю різницю помітно уже в ранньому дитинстві і вона повільно зростає з віком. Shapiro F. (1987) відмічає тенденцію до постійної стимуляції або гальмування росту кінцівок за наявності судинної мальформації. Він виявив, що надмірне збільшення довжини кінцівки відбувається пропорційно до росту і, як правило, проходить з тими ж темпами по відношенню до нормального росту.

Скелетний ріст обох кінцівок протягом тривалого часу можна зобразити у вигляді графіка, для полегшення аналізу та прогнозування останнім часом запропоновано багато таблиць (Green W. T., Anderson M., 1960; Moseley C. F., 1978; Paley D. et al., 2000; Kasser J. R., Spencer S. A., 2013). Наприклад, метод, запропонований Paley D. et al. (2000), базується на графіках росту нормальної стегнової і малогомілкової кісток, розроблених Green W. T. and Anderson M. (1960). Використовуючи доступні бази даних Paley D. et al. визначили довжину стегнової і великогомілкової кісток залежно від зрілості скелета за допомогою визначення довжини кісток у кожній віковій групі і визначили відсоток для кожної групи пацієнтів. Отримане в результаті число було назване «мультиплікатором». Використовуючи «мультиплікатор» автори отримали формулу для прогнозування невідповідності у довжині кінцівки і кількість сантиметрів, на яку потенційно залишилося вирости кінцівці. Точність цих формул була перевірена шляхом оцінки двох груп пацієнтів з вродженим укороченням нижніх кінцівок, яким було виконано епіфізіодез або подовження кінцівок. Цей метод може бути також використаний для прогнозування невідповідності довжини кінцівок у пацієнтів з судинними

мальформаціями для того, щоб мати уявлення про можливу різницю у довжині ніг до завершення росту. Загалом, якщо є прогресування вкорочення удвічі впродовж трьох років, можна передбачити приблизну невідповідність довжини ніг у певному віці. Цей метод може бути використаний як основа для інформування батьків і для вибору варіантів лікування.

Лікування

Різницю в довжині ніг менше 2 см слід компенсувати за допомогою ортопедичного взуття або устілок для покращення ходи, тазового балансу і профілактики вторинного викривлення хребта. У тих випадках, коли різниця довжини ніг більше 2 см, слід розглядати питання щодо операційного лікування. Епіфізіодез є найпоширенішою процедурою для вирівнювання ніг у пацієнтів з різницею у довжині від 2 до 5 см. Корекція досягається за рахунок операційного раннього закриття дистальної або проксимальної росткової зони стегнової кістки на подовженій кінцівці. При більшості судинних мальформацій затримка росту є процедурою вибору. Для того, щоб втручання було успішним, час проведення операції і вибір ділянки росту, яка підлягає епіфізіодезу, є критичними.

Збільшення кінцівки в об'ємі документується на основі циркулярного вимірювання сантиметровою стрічкою. Збільшення кінцівки середнього ступеня при судинних мальформаціях досить часто помилково трактують як гемігіпертрофію. Слід зазначити, що збільшення кінцівки в об'ємі відбувається доволі повільно. Швидкі зміни об'єму, особливо у поєднанні з больовими відчуттями, зазвичай пов'язані з іншими причинами, такими як інфекція, тромбоз, пухлина, що потребує подальшої клінічної оцінки. Пацієнтам з судинними мальформаціями кінцівок доцільно виконати МРТ, на основі якого можна виявити патологічно змінені тканини, а також отримати характеристику кровотоку. Лікування збільшеної в об'ємі кінцівки включає різні компресійні заходи або резекцію змінених тканин. Компресійний трикотаж використову-

ють у випадках, коли рідина (кров або лімфа) накопичується в інтра- або екстравазальних просторах. Якщо приймається рішення на користь хірургічного втручання, слід впевнитися, що висічення гіпертрофованої підшкірної клітковини дозволить зменшити об'єм і не поставить під загрозу функцію м'язів. За допомогою МРТ можна визначити границі, в яких можна висікати змінені тканини, не захоплюючи м'язів.

Ліпосакція може бути альтернативою хірургічному висіченню в окремих випадках дифузного розростання жирової клітковини, вона також може бути ефективною при лімфостазі.

Є пацієнти, у яких видалення ділянки, ураженої судинною мальформацією, може бути життєво необхідним, зокрема у випадку системної декомпенсації, втрати функції кінцівки. Наприклад, при синдромі Паркса–Вебера з масивною гіпертрофією кінцівки та серцевою недостатністю показана ампутація кінцівки. За умови збереження функції кінцівки хірургічне втручання краще обмежити видаленням підшкірної жирової клітковини. Слід уникати резекції м'язів, які дифузно уражені судинними мальформаціями, наприклад при синдромі Кліппеля–Треноне або великих венозних і лімфатичних мальформаціях.

Фіброзно-жирова судинна аномалія (fibro-adipose vascular anomaly – FAVA)

Цей акронім об'єднує підгрупу внутрішньом'язових венозних мальформацій, які добре реагують на резекцію нефункціональних м'язів. Пацієнти з фіброзно-жировою аномалією як правило скаржаться на прогресуючий виснажливий біль в уражених м'язах з розвитком контрактур суглобів. Найпоширенішою локалізацією є м'язи стегна, гомілки і передпліччя.

МРТ показує складну картину ураження м'язових волокон, що полягає в заміні їх розростаннями фіброзної і жирової тканин, а також наявністю флектазій. Екстрафасціальні ураження складаються з жирових розростань, патологічно зміне-

них вен, іноді аномально розвиненої лімфатичної сітки. Гістологічні особливості полягають у наявності щільної фіброзної тканини, лімфатичних мальформацій і супроводжуються атрофією скелетних м'язів. Ці зміни не реагують на склеротерапію. Уражена ділянка може бути ефективно і безпечно видалена в багатьох випадках з наступним істотним зменшенням болю і покращенням функції (Alomari A. I. et al., 2014).

Слід враховувати, що FAVA клінічно, радіологічно і гістопатологічно відрізняється від внутрішньом'язових венозних мальформацій, для цієї аномалії характерними є фіброзно-жирове переродження ураженого м'яза, флектазія і виражена симптоматика. Дуже важливо диференціювати ці захворювання якомога раніше для того, щоб передбачити клінічний перебіг і уникнути зайвих лікувальних маніпуляцій.

Генералізовані лімфатичні мальформації

Дифузна остеопенія може супроводжувати такі патологічні стани як генералізована лімфатична аномалія, хвороба Gorham–Stout. Ці два захворювання лише недавно стали диференціювати, виходячи з результатів променевих методів візуалізації кісток. Хвороба Gorham–Stout характеризується прогресуючим остеолізом з втратою кортикального шару кістки, це захворювання ще називають «хворобою зникнення кісток», «хворобою фантомних кісток» (рис. 5.5).

Патогенез цього захворювання вивчений погано. Згідно із запропонованими гіпотезами, остеолізис може бути спричинений проліферацією тонкостінних синусоїдальних лімфатичних каналів або розчиненням кортикального

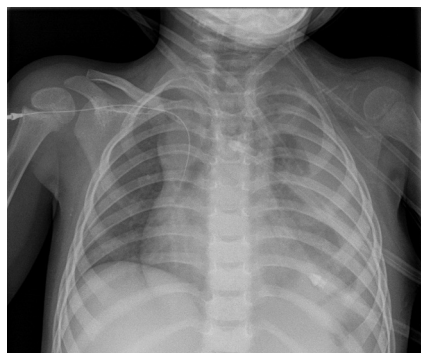


Рис. 5.5. Дівчинка Б., 2 роки. Хвороба Gorham–Stout. На оглядовій рентгенограмі не візуалізується ліва ключиця.

шару остеокластами, які мігрують з прилеглих м'яких тканин. З часом кількість уражених кісток зростає.

При генералізованій лімфатичній мальформації ураження локальні, відмежовані, їх ще називають «штампованими». Різняться також поширеність ураження при цих захворюваннях. Для хвороби Gorham–Stout характерне ураження в межах певних суглобів, при генералізованій лімфатичній мальформації у патологічний процес втягаються віддалені кістки.

Згідно з дослідженнями Lala та співавторів (Lala S. et al., 2013), при обох захворюваннях найчастіше уражаються ребра, череп, шийний відділ хребта, плечова кістка, ключиця, лопатка.

Кісткові зміни добре візуалізуються на оглядових рентгенограмах і КТ, а для візуалізації кісткового мозку і м'яких тканин потрібно виконати МРТ. Рентгенологічні методи дослідження дозволяють встановити діагноз і диференціювати лімфатичні мальформації від інших уражень кісток, таких як множинні мієломи і аневризмальні кісти кісток. Проводити діагностичну пункцію з метою гістологічного дослідження недоцільно, оскільки після пункційної біопсії ребер описано хілоторакс, поява якого істотно погіршує перебіг захворювання (Trenor C. C., Chaudry G., 2014).

Внутрішньосуглобові і позасуглобові судинні аномалії

Рухи в суглобах здійснюються практично без тертя завдяки взаємодії конгруентних хрящових суглобових поверхонь і суглобовій рідині, яка продукується синовіальною оболонкою. М'язи і сухожилля, які проходять перпендикулярно до лінії суглоба, створюють зусилля, які забезпечують рухи і нормальну ходу. Порушення цього стану внаслідок патологічного процесу за участі шкіри, підшкірної клітковини, м'язів, суглобової капсули, синовіальної оболонки і суглобового хряща призводить до виникнення болю, кульгавості, збільшення енергетичних затрат при ходьбі або бігу. Судинні мальформації можуть проявлятися обмеженням рухів, набряком та/або хронічним

болем. Порушення функції кінцівки може бути спричинене внутрішньосуглобовою або позасуглобовою патологією. Позасуглобові зміни, як правило, проявляються значним збільшенням м'яких тканин в об'ємі внаслідок патологічного розростання підшкірної клітковини. Додаткові внутрішньосуглобові розростання, які спричинюють порушення рухів, можуть складатися з жиру, кровоносних, лімфатичних судин, можуть викликати біль, утворення рубців і призводять до контрактури. Причиною контрактури суглоба може бути і склеротерапія внутрішньом'язових судинних мальформацій, наприклад литкового камбалоподібного м'яза. Іншими позасуглобовими причинами обмеження рухів можуть бути тромбоз та інфекція.

Внутрішньосуглобові ураження зазвичай представлені венозними або лімфовенозними мальформаціями. Внутрішньосуглобові судинні мальформації найчастіше проявляються болем, набряком, обмеженням рухів, слабкістю та гемартрозом (Cotten A. et al., 1995; Devaney K. Et al., 1993). Характерні симптоми зумовлені насамперед внутрішньосуглобовими судинними мальформаціями, які призводять до утворення внутрішньосуглобової плюс-тканини або розвитку артриту. Причиною артриту може бути генералізоване синовіальне запалення або дегенерація суглобового хряща, подібно до того, як це відбувається при гемофілії (Valentino L. A., 2010). Артропатія може бути серйозним ускладненням повторних внутрішньосуглобових кровотеч, які спостерігаються при гемофілії і при судинних мальформаціях та може стати причиною хронічного болю, деформації, порушення функції (Roosendaal G. et al., 2003). Патогенез цього типу артропатії вивчений недостатньо. Внутрішньосуглобова кровотеча запускає каскад ензимних реакцій, внаслідок яких уражаються різні структури суглоба. В кінцевому результаті виникають фіброз синовіальної оболонки і дегенерація гіалінового хряща (Roosendaal G. et al., 1998; Hooiveld M. et al., 2003).

При рентгенографії можна виявити флеболіти в межах тканин або розширення суглобової щілини внаслідок накопичення рідини чи наявності м'якотканинного компонента. На пізніх стадіях можна виявити звуження суглобової щілини,

склероз, субхондральні кісти, інші ознаки артриту. На МРТ виявляють внутрішньосуглобові судинні ураження, які можуть бути локальними або дифузними (Kim H. K. et al., 2011).

Лікування

В ідеалі, обмеження рухомості суглобів має бути визначене на початкових стадіях, коли деформація незначна. Профілактика набагато ефективніша, ніж лікування виражених деформацій та істотного обмеження рухів. Профілактичні заходи спрямовані на запобігання розвитку контрактур, насамперед у кульшовому, колінному і гомілковостопному суглобах. Програма вправ ґрунтується на повільному розтягненні м'язів нижче больового порогу і використовується для запобігання деформації. Для контролю набряку використовують компресійний трикотаж.

Якщо обмеження рухів прогресує, реабілітаційні програми неефективні, наступним кроком може бути використання ортезів. Імобілізація з допомогою ортезів у поєднанні з лікувальною фізкультурою є особливо ефективною для запобігання згинальній деформації колінного суглоба, виправлення еквінусної деформації стопи. Згинання часто виникає у відповідь на біль або травму і для попередження деформації може бути достатньо нетривалого періоду імобілізації. Можна використовувати як ригідний, так і динамічний ортез.

Хірургічне втручання на м'яких тканинах має за мету виключити або мінімізувати вплив скорочених та/або ущільнених тканин, які обмежують рухи в суглобах (Kim H. K., 2011). М'якотканинні зміни можуть захоплювати шкіру, м'язи, суглобову капсулу тощо. Видовження м'язів здійснюється, як правило, за допомогою Z-пластики, при якій сухожилки розділяють у поздовжньому напрямку (Kasser J. R., Spencer S. A. 2013).

Хірургічне втручання на суглобах включає синовектомію і артропластику. Перш ніж виконувати хірургічне втручання з приводу судинних мальформацій слід чітко розуміти природу захворювання, сформулювати діагноз, врахувати супутні медичні проблеми і встановити наявність показань. Багато з цих

пацієнтів мають коагуляційні порушення, тому слід використовувати турнікети (Dompmartin A. et al., 2010), без чого контроль за кровотечею може бути ускладненим. Якщо судинні аномалії уражають також шкіру і підшкірну клітковину, можуть виникати післяопераційна лімфорея, порушення загоєння рани, підвищується ризик інфекційних ускладнень. Однак у співпраці мультидисциплінарна команда може безпечно і ефективно лікувати навіть вкрай складні судинні мальформації.

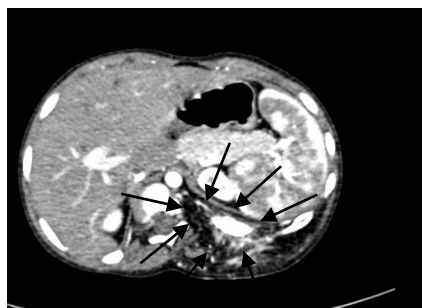
Суглобова синовектомія є операцією вибору при суглобових судинних мальформаціях, яка має за мету запобігти епізодам спонтанних внутрішньосуглобових кровотеч і пошкодженню хряща. Операція може виконуватися відкрито або артроскопічно (Shapiro G. S., Fanton G. S., 1993). Відкрита синовектомія проводиться при необхідності повного видалення синовіальної оболонки і забезпечує кращий контроль інтраопераційної і післяопераційної кровотечі. У пацієнтів з локалізованими ураженнями ця операція може бути радикальною. Пацієнти з дифузним ураженням мають гірший прогноз, проте більшість публікацій вказують на ефективність цієї операції у пацієнтів з судинними ураженнями суглобів (Johnson J. et al., 2009; Dalmonte P., Granata C., 2012).

У пізніх стадіях, при втраті функції суглоба, показане ендопротезування.

Сколіоз

У пацієнтів з судинними аномаліями сколіоз може бути первинним, спричиненим судинними мальформаціями хребців або м'яких тканин (рис. 5.6).

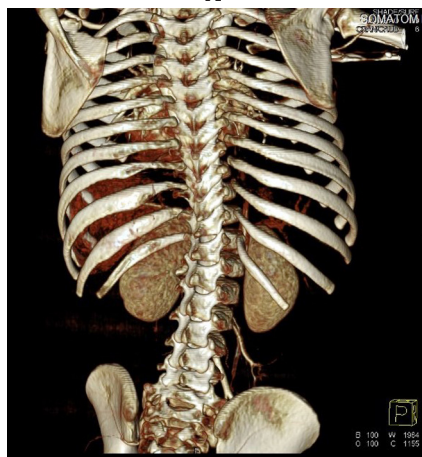
Вторинний сколіоз може виникати як ускладнення внаслідок різної довжини кінцівок. Він характерний також для CLOVES синдрому (Congenital Lipomatous Overgrowth (врожений надмірний ріст жирової тканини), Vascular Malformations (судинні мальформації), Epidermal Nevi (епідермальні невуси), Skeletal deformities/scoliosis – деформації скелета/сколіоз) (Alomari A. I., 2009).



А



В



С

Рис. 5.6. Хлопчик Б., 2 роки. Венозна мальформація м'яких тканин спини, сколіоз: А – КТ з контрастуванням, аксіальна проекція, стрілкою вказана ділянка венозної мальформації; В – КТ, фронтальна проекція та С – 3D реконструкція демонструють сколіотичну деформацію.

У випадку вторинного сколіозу потрібно корегувати симптоми, які його спричинили. Корекція довжини кінцівок хірургічним способом або за допомогою взуття усуває дисбаланс таза, який є основною причиною сколіозу у цих пацієнтів. У випадку зовнішніх судинних мальформацій в ділянці тулуба необхідно проводити склерозувальну терапію та/або їх хірургічне видалення (Azizkhan R. G., 2013). Багато пацієнтів з судинними мальформаціями і сколіозом мають внутрішньоспінальний компонент судинних мальформацій, тому необхідно провести МРТ обстеження спинного мозку. Може виникнути необхідність у нейрохірургічному лікуванні перед або після

ортопедичної хірургічної корекції сколіозу. Хірургічне втручання у таких пацієнтів супроводжується значно вищим ризиком ускладнень, значною операційною крововтратою та гіршими результатами, порівняно з пацієнтами з ідіопатичним сколіозом. Передопераційна емболізація або склеротерапія може зменшити інтраопераційну кровотечу. Для профілактики тромбоемболії легеневої артерії перед операцією може бути використаний фільтр у нижній порожнистій вені. Такі пацієнти повинні пройти ретельне передопераційне обстеження, визначення патології згортальної, серцево-судинної, респіраторної систем (Ojura Y. et al., 2011; Alomari A.I. et al., 2011).

Асиметрія стопи і гомілковостопного суглоба

Асиметричне розширення стопи є складнішою проблемою, ніж асиметрія гомілки чи стегна. Це пов'язано насамперед зі складністю у виборі взуття. Асиметрія стопи може бути представлена ізольованою макродактилією або дифузним збільшенням в об'ємі стопи і гомілковостопного суглоба. Судинний компонент може бути венозним, лімфатичним, артеріовенозним або комбінованим. У пацієнтів з судинними аномаліями часто виникають фіброзно-жирові розростання в ділянці стопи.

Деформації стопи характерні для тяжких проявів синдромів Кліппеля–Треноне і CLOVES. Для пацієнтів з CLOVES синдромом характерна унікальна трикутна або дельтоподібна форма стопи з розширеним глибоким першим міжпальцевим проміжком, що має назву «сандальний проміжок» (рис. 5.7).

Можуть зустрічатися макродактилія, полідактилія. Макродактилія і збільшення розмірів стопи можуть бути спричинені фіброзно-жировими розростаннями за відсутності судинного компонента, що підтверджується результатами МРТ (рис. 5.8).

При синдромі Кліппеля–Треноне зустрічаються фіброзно-жирові розростання контрлатеральної, не ураженої судинними мальформаціями кінцівки.

Метою хірургічного лікування є забезпечення можливості носити взуття і безболісного руху. Плануючи операційне втручання



А



В

Рис. 5.7. Дівчинка Р., 8 років. CLOVES синдром, макродактилія, «сандальний проміжок» правої стопи.



А



В

Рис. 5.8. Хлопчик Б., 2 роки, CLOVES синдром. Макродактилія, деформація стопи в результаті розростання фіброзно-жирової тканини: А – фото; В – МРТ в режимі T2 демонструє розростання фіброзно-жирової тканини обох стоп.

ня необхідно диференціювати ураження з повільним і швидким кровотоком. При ураженнях зі швидким кровотоком необхідна передопераційна емболізація і широка резекція, при ураженнях з повільним кровотоком можна виконувати резекційні втручання.

Висновки

Судинні мальформації можуть спричинити ураження опорно-рухового апарату, що проявляються різницею у довжині кінцівок, порушенням функції м'язів, контрактурами суглобів, сколіозом, деформаціями стопи.

Лікування пацієнтів з судинними мальформаціями і супутніми ураженнями опорно-рухового апарату вимагають мультидисциплінарного підходу, оскільки у них високий ризик кровотечі, тромбоемболії, порушення загоєння рани, інфекції.

При ранній діагностиці і відповідному лікуванні функція опорно-рухового апарату у пацієнтів з судинними мальформаціями може бути істотно покращена.

Перелік використаних джерел

1. Alomari A. I. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome / A. I. Alomari // *Clin. Dysmorphol.* – 2009. – Vol. 18 (1) – P. 1–7.
2. Complex spinal-paraspinal fast-flow lesions in CLOVES syndrome: analysis of clinical and imaging findings in 6 patients / A. I. Alomari, G. Chaudry, G. Rodesch [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32 (10) – P. 1812–1817.
3. Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): clinical–radiologic–pathologic features of a newly delineated disorder of the extremity / A. I. Alomari, S. A. Spencer, R. W. Arnold [et al.] // *J. Pediatr Orthop.* – 2014. – Vol. 34 (1) – P. 109–117.
4. Azizkhan R. G. Complex vascular anomalies / R. G. Azizkhan // *Pediatr Surg Intern.* – 2013. – Vol. 29 – P. 1023–1038.
5. Angiodysplastic syndrome with capillary and venous malformation associated with soft tissue hypotrophy / A. J. Bircher, J. Y. Koo, I. J. Frieden, T. G. Berger // *Dermatology.* – 1994. – Vol. 189 (3) – P. 292–296.

6. Synovial haemangioma of the knee: a frequently misdiagnosed lesion / A. Cotten, R. M. Flipo, B. Herbaux [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 1995. – Vol. 24 – P. 257–261.
7. Dalmonte P. Intra-articular venous malformations of the knee / P. Dalmonte, C. Granata // *J. Pediatr Orthop.* – 2012 – Vol. 32 (4) – P. 394–398.
8. Devaney K. Synovial haemangioma: a report of 20 cases with differential diagnostic considerations / K. Devaney, T. N. Vinh, D. E. Swee // *Hum. Pathol.* – 1993. – Vol. 24 – P. 737–745.
9. Domp Martin A. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management / A. Domp Martin, M. Vikkula, L. Boon // *Phlebology.* – 2010. – Vol. 25 (5) – P. 224–235.
10. Combined slow-flow vascular malformation of the lower limb: Klippel-Trenaunay syndrome. In: Mulliken & Young's *Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations* / D. J. Driscoll, P. Głowiczki, John B. [et al.]. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013 – P. 1027 – 1040.
11. Enjolras O. Vascular anomalies and the growth of limbs: a review / O. Enjolras, R. Chapot, J. J. Merland // *J. Pediatr Orthop B.* – 2004. – Vol. 13 (6) – P. 349–357.
12. Marked female predilection in some syndromes associated with facial hemangiomas / R. J. Gorlin, P. Kantaputra, D. J. Aughton, J. B. Mulliken // *Am. J. Med. Genet.* – 1994. – Vol. 52 (2) – P. 130–135.
13. Green W. T. Skeletal age and the control of bone growth / W. T. Green, M. Anderson // *Instr Course Lect.* – 1960. – Vol. 17 – P. 199–217.
14. Blood-induced joint damage: long-term effects in vitro and in vivo / M. Hooiveld, G. Roosendaal, M. Vianen, F. P. Lafeber // *Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30 – P. 339.
15. Johnson J. Management of knee arthropathy in patients with vascular malformations / J. Johnson, W. Shaughnessy, A. A. Stans // *J. Pediatr Orthop.* – 2009. – Vol. 29 (4) – P. 380–384.
16. Orthopaedic issues in vascular malformations In: Mulliken & Young's *Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations* / J. R. Kasser, S. A. Spencer, B. John [et al.]. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013 – P. 1041–1055.
17. MR findings of synovial disease in children and young adults : part 1. / H. K. Kim, A. M. Zbojniec, A. C. Merrow [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2011. – Vol. 41 (4) – P. 495–511.
18. MR findings of synovial disease in children and young adults : part 2. / H. K. Kim, A. M. Zbojniec, A. C. Merrow [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2011. – Vol. 41 (4) – P. 512–524.
19. Risk factors for leg length discrepancy in patients with congenital vascular malformation / Y. W. Kim, S. H. Lee, D. I. Kim [et al.] // *J. Vasc Surg.* – 2006. – Vol. 44 (3) – P. 545–553.

20. Gorham–Stout disease and generalized lymphatic anomaly-clinical, radiologic, and histologic differentiation / S. Lala, J. B. Mulliken, A. I. Alomari [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2013. – Vol. 42 (7). – P. 917–924.
21. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. PHACE Syndrome Research Conference / D. Metry, G. Heyer, C. Hess [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124 (5) – P. 1447–1456.
22. The many faces of PHACE syndrome / D. W. Metry, C. F. Dowd, A. J. Barkovich, I. J. Frieden // *Pediatr.* – 2001. – Vol. 139 (1). – P. 117–123.
23. Moseley C. F. A straight line graph for leg length discrepancies / C. F. Moseley // *Clin Orthop Relat Res.* – 1978. – Vol. 136 – P. 33–40.
24. Mulliken J. B. Diagnosis and natural history of hemangiomas in: Mulliken & Young’s Vascular anomalies Hemangiomas and Malformations / John B. Mulliken, Patricia E. Burrows, Steven J. Fishman. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2013. – P. 69–110.
25. Severe progressive scoliosis due to huge subcutaneous cavernous hemangioma: a casereport / Y. Ojura, K. Watanabe, N. Hosogane [et al.] // *Scoliosis.* – 2011. – Vol. 6. – P 3–8.
26. Multiplier method for predicting limb length discrepancy / D. Paley, A. Bhave, J. E. Herzenberg, R. Bowel // *J. Bone Joint Surg Am.* – 2000 – Vol. 82 – P. 1432–1446.
27. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia / G. Roosendaal, M. E. Vianen, M. J. Wenting [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 1998. – Vol. 80 – P. 540–545.
28. Roosendaal G. Blood-induced joint damage in hemophilia / G. Roosendaal, F. P. Lafeber // *Semin Thromb Hemost.* – 2003. – Vol. 29 – P. 37.
29. Shapiro F. Longitudinal growth of the femur and tibia after diaphyseal lengthening / F. Shapiro // *J. of Bone and Joint Surg.* – 1987. – Vol. 69 (5). – P. 684–690.
30. Shapiro G. S. Intra-articular haemangioma of the knee / G. S. Shapiro, G. S. Fanton // *Arthroscopy.* – 1993. – Vol. 9 – P. 464–466.
31. Spencer S. A. Orthopedic issues in vascular anomalies / S. A. Spencer, J. Sorger // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2014. – Vol. 23 – P. 227–232.
32. Trenor C. C. Complex lymphatic anomalies / C. C. Trenor, G. Chaudry // *Seminars in Ped Surgery.* – 2014. – Vol. 23 – P. 178–185.
33. Valentino L. A. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy / L. A. Valentino // *J. ThrombHaemo.* – 2010. – Vol. 8. – P. 1895–1902.
34. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136 (1) – P. e203 – e215.

Наукове видання

**Бензар Ірина Миколаївна
Левицький Анатолій Феодосійович
Бліхар Василь Євгенович**

СУДИННІ АНОМАЛІЇ У ДІТЕЙ

Монографія

Редактор *Л. П. Капкаєва*
Технічний редактор *С. Т. Демчишин*
Дизайн обкладинки *П. С. Кушик*
Комп'ютерне верстання *І. Т. Петрикович*

Підп. до друку 21.12.2016. Формат 60×84/16.
Папір офсет. № 1. Гарн. «Тінос». Друк офсет.
Ум. друк. арк. 20,93. Обл.-вид. арк. 19,92.
Тираж 600 пр. Зам. № 83.

Видавець і виготівник
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів
видавничої справи ДК № 2215 від 16.06.2005 р.