

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ДИТЯЧИХ ХІРУРГІВ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

СУДИННІ АНОМАЛІЇ У ДІТЕЙ
АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2016

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини за темою «Судинні аномалії у дітей»

Притула Василь Петрович	професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча хірургія»;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н.;
Бензар Ірина Миколаївна	доцент кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця к.м.н.;
Бліхар Василь Євгенович	головний лікар Тернопільської університетської лікарні, д.м.н., доцент;
Климюк Григорій Іванович	науковий керівник відділення дитячої онкології Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча онкологія»;
Кривченя Данило Юлянович	професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Кузик Андрій Станіславович	доцент кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к.м.н.;
Левицький Анатолій Феодосійович	завідувач кафедри дитячої хірургії та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча ортопедія і травматологія»;

Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Сільченко Михайло Іванович	завідувач відділення торакоабдомінальної хірургії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н.;
Тетруєва Наталія Андріївна	лікар-хірург відділення реконструктивно-пластичної мікрохірургії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;
Фідельський Володимир Васильович	завідувач відділення реконструктивно-пластичної мікрохірургії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;
Чернуха Лариса Михайлівна	провідний науковий співробітник відділення хірургії магістральних судин Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», д.м.н.;
Яценко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.техн.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти:

Дубровін Олександр Глібович	професор кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.м.н., професор;
Кулик Олена Миколаївна	професор кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н.;
Рибальченко Василь Федорович	професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, д.м.н., професор.

Перегляд адаптованої настанови заплановано на 2019 рік

Список скорочень та абревіатур:

ISSVA	Міжнародне товариство з вивчення судинних аномалій (International Society for the Study of Vascular Anomalies)
ABM	Артеріовенозна мальформація
ABФ	Артеріовенозна фістула
BM	Венозні мальформації
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДВЗ	Дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ІГ	Інфантильна гемангіома
КАВМ	Капілярна-артеріовенозна мальформація
КВМ	Капілярна-венозна мальформація
КЛАВМ	Капілярна-лімфатична-артеріовенозна мальформація
КЛВМ	Капілярна-лімфатична-венозна мальформація
КЛМ	Капілярна-лімфатична мальформація
КМ	Капілярні мальформації
КН	Клінічна настанова
ЛВЗ	Локальне внутрішньосудинне згортання
ЛВМ	Лімфатична-венозна мальформація
ЛМ	Лімфатичні мальформації
МОЗ України	Міністерство охорони здоров'я України
НМГ	Низькомолекулярний гепарин

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Судинні аномалії у дітей» взято клінічну настанову ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies – Міжнародного товариства з вивчення судинних аномалій) 2015 року «Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies».

Додаткові докази включені з інших джерел:

1. Liang M.G., Frieden I.J. Infantile and congenital hemangiomas // *Seminars in Ped Surg*, 2014 – Vol. 23 – P. 162–167.
2. Lee B.B. Guideline. Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): Updated-2013 / Lee B.B., Baumgartner I., Berlien P., Bianchini G., Burrows P., Gloviczki P., Huang Y., Laredo J., Loose D.A., Markovic J., Mattassi R., Parsi K., Rabe E., Rosenblatt M., Shortell C., Stillo F., Vaghi M., Villavicencio L., Zamboni P. // *Int Angiol*, 2015 – Vol. 34(2) – P. 97-149.

3. Churchill P. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review / P. Churchill, D. Otal, J. Pemberton, A. Ali, H. Flageole, J.M. Walton // *Jl of Pediatr Surg*, 2011 – Vol. 46 – P. 912–922.

4. Lee B.B. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013 / Lee B.B., Andrade M., Antignani P.L., Boccardo F., Bunke N., Campisi C., Damstra R., Flour M., Forner-Cordero I., Gloviczki P., Laredo J., Partsch H., Piller N., Michelini S., Mortimer P., Rabe E., Rockson S., Scuderi A., Szolnoky G., Villavicencio J.L. // *Int Angiol.*, 2013 – Vol. 32(6) – P. 541-574.

5. Lee B. B. 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, G. Bianchini, P. Burrows, Y. S. Do, K. Ivancev, L.S. Kool, J. Laredo, D.A. Loose, J.C. Lopez-Gutierrez, R. Mattassi, K. Parsi, U. Rimon, M. Rosenblatt, C. Shortell, R. Simkin, F.Stillo, L. Villavicencio, W. Yakes // *International angiology*, 2013 – Vol. 32 – No1 – P. 9 – 36.

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Судинні аномалії у дітей»

Впродовж останніх десятиріч у всьому світі для забезпечення якості і ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) та/або медичних стандартів (МС) як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови (КН).

Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеності, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.

Відповідно до положень наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313, створення КН в Україні здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах - NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін. Клінічні настанови, які розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту клінічних настанов, а саме:

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду клінічної настанови;
- наявність шкали рівнів доказів у клінічній настанові;

• список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.

Адаптована клінічна настанова за темою «Судинні аномалії у дітей» створена мультидисциплінарною робочою групою МОЗ України на основі оригінальної Клінічної настанови «Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. International consensus» 2012 року, яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою Опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані і зберігаються у робочих матеріалах групи. Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, який залишається незмінним, Коментарів робочої групи у яких відбивається можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах нашої національної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків, що зазначені у КН, відповідність нормативної бази щодо організаційних засад надання медичної допомоги тощо.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адаптована клінічна настанова «Судинні аномалії у дітей», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги. Впровадження даної КН дозволить ввести в практику охорони здоров'я України доказові підходи ведення пацієнтів, які страждають на цю патологію.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну медичну допомогу.

На основі Адаптованої клінічної настанови «Судинні аномалії у дітей» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Судинні аномалії у дітей», в якому використані доказові положення Адаптованої клінічної настанови щодо ефективності медичних втручань, які також слугували основою для визначення індикаторів якості надання медичної допомоги дітям з судинними аномаліями.

Представлена адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2019 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головних позаштатних спеціалістів МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну і вторинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони

здоров'я, представників громадських організацій, які зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги, та ін.

Резюме. Судинні аномалії представлені широким спектром патологічних станів – від простих «родимих плям» до небезпечних для життя захворювань. Встановлення точного діагнозу має вирішальне значення для відповідної оцінки стану та лікування, часто вимагає участі мультидисциплінарних спеціалістів. Схема класифікації забезпечує цілісність термінології і слугує гідом для патологів, клініцистів, дослідників. Остання класифікація (1997) поділяє судинні ураження на судинні мальформації і проліферативні судинні ураження (пухлини). Однак, з того часу встановлено додаткові ознаки захворювань, які є комплексними і не так легко класифікуються лише за походженням, як от капілярні мальформації, венозні мальформації, лімфатичні мальформації, тощо. Нижче ми представляємо оновлену офіційну класифікацію судинних аномалій ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies – Міжнародного Товариства з Вивчення Судинних Аномалій). Загальна біологічна схема класифікації збережена. Розділ пухлин розширено, він вміщує основні верифіковані судинні пухлини, класифіковані як доброякісні, локально агресивні або пограничні та злоякісні. Перелік чітко визначених за походженням аномалій включено у розділ «Прості судинні мальформації». Додано коротке визначення для епонімів. Створено два нових розділи: один стосовно мальформацій магістральних (індивідуально названих) судин (раніше мали назву «стовбурові» мальформації); друга група уражень не визначеного чи спірного походження (пухлини чи мальформації). Встановлені генетичні дефекти, що лежать в основі судинних мальформацій, поміщені в додатку. Ця класифікація взята за основу, можливі модифікації по мірі отримання нової наукової інформації.

Судинні аномалії (судинні пухлини та судинні мальформації), що часто називають «ангіомою» чи гемангіомою, фактично являють собою широкий спектр патологій від простих «родимих плям» до небезпечних для життя станів, які уражають в основному немовлят, дітей та молодих дорослих. Певні судинні аномалії, такі як рожева пляма (простий невус) або інфантильна гемангіома (ІГ), є дуже поширеними. Інші, такі як винна пляма та деякі інші, є достатньо рідкісними. Не зважаючи на давні зусилля прийняття стандартизованої класифікації, номенклатура та термінологія судинних аномалій залишається заплутаною¹⁻⁴. Наприклад, термін «гемангіома» часто використовується як для найменування різних видів судинних пухлин, так і судинних мальформацій, не зважаючи на відмінності у будові, походженні та лікуванні цих двох груп уражень. Невірна номенклатура та помилковий діагноз часто зустрічаються у пацієнтів з судинними аномаліями². Точний діагноз та загальна термінологія мають вирішальне значення для відповідної оцінки стану та лікування, часто вимагають участі мультидисциплінарних спеціалістів.

Одним із завдань Міжнародного товариства з вивчення судинних аномалій (ISSVA) є досягнення єдиної класифікації. Класифікація ISSVA 1996 року поділяє судинні ураження на судинні мальформації і проліферативні судинні ураження (пухлини) (Таблиця 1)^{5,6}. Ця класифікація «неофіційно» оновлена через десятиліття на основі отриманих нових знань⁷. Однак, з того часу знання стосовно цих захворювань істотно збагатилися. З'ясовано генетичну основу багатьох видів судинних мальформацій, виявлено додаткові особливості захворювань, які вимагали більш точного визначення, ніж за походженням, як наприклад капілярні мальформації (КМ), венозні мальформації (ВМ), лімфатичні мальформації (ЛМ), тощо, які використовувалися раніше. ISSVA класифікація судинних аномалій була недавно оновлена Науковим комітетом Товариства і Радою, які були створені для внесення цих змін, та була адаптована на останньому семінарі в Мельбурні, Австралія (квітень 2014).

Таблиця 1. 1996 ISSVA класифікаційна схема

Судинні аномалії		
Судинні пухлини	Судинні мальформації	
Гемангіома	Прості	Комбіновані
Інші	Капілярні Лімфатичні Венозні Артеріальні	АВФ, АВМ, КАВМ, КЛАВМ, КЛМ, КЛИМ, КВМ, ЛВМ

Цей документ має за мету коротко обговорити окремі з існуючих класифікацій та впровадити оновлену класифікацію ISSVA 2014 року. Інтерактивний документ доступний на www.issva.org. Ця класифікація представляє найновішу сучасну класифікацію судинних аномалій та визнає, що по мірі отримання нових знань необхідними будуть модифікації.

Доступно декілька класифікацій судинних аномалій, одні з них є загальними класифікаціями, інші лише стосуються певних органів і тканин або лише судинних пухлин чи судинних мальформацій. Найбільш ранньою є класифікація Вірхова, яка була патологоанатомічною класифікацією, що поділяла судинні аномалії на «просту ангіому, кавернозну ангіому, ангіому гіллясту та лімфангіому»⁸⁻¹⁰. Це була примітивна класифікаційна система, проте вона була в користуванні протягом тривалого часу. Класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), як правило, розглядає класифікацію на пухлини та пухлиноподібні захворювання. ВООЗ класифікація шкірних судинних пухлин¹¹ є неієрархічним списком серії різних захворювань, незалежно, чи вони є пухлинами, мальформаціями, чи мають реактивну або інфекційну природу. ВООЗ класифікація стосовно м'якотканинних пухлин¹² використовує термін «гемангіома» як для описання пухлин, так і мальформацій, що сприяє плутанині у термінології¹³. Зазначені невідповідності у класифікації та номенклатурі роблять класифікацію ВООЗ неточною та запалутаною⁸⁻¹⁰. Це

створює складності для спілкування лікарів різних спеціальностей, які використовують різні терміни для визначення одних і тих же захворювань, виникають неточності в описанні наукових досліджень та дисемінації знань, які могли б бути корисними для пацієнтів. Це також створює неточності у кодуванні та статичних даних стосовно розповсюдженості захворювань. Класифікація ISSVA 1996 року⁵ базується на фундаментальному поділі судинних аномалій на ураження з проліферативним компонентом (названі «судинними пухлинами») порівняно з відносно стабільними «судинними мальформаціями» відповідно до фундаментальної роботи Mulliken та Glowacki¹⁴. Судинні мальформації, які виникають внаслідок внутрішньоутробних порушень судинного морфогенезу, в подальшому класифіковані, базуючись на переважанні судин, якими вони утворені: капілярні, венозні, лімфатичні, артеріальні та комбіновані мальформації (Таблиця 1).

Інша запропонована класифікаційна схема, Гамбурзька класифікація, використовує тип судин як основу класифікації судинних мальформацій. В кожному класі виділяють «стовбурові мальформації», що уражають (індивідуальні) великі судини і «позастовбурові мальформації», що утворені дрібними судинами. Цей поділ має клінічне значення, оскільки «стовбурові» мальформації мають інший перебіг, часто супроводжуються тромбоемболією легеневої артерії, якщо уражені вени, та лімфорезю, якщо уражені лімфатичні судини¹⁵. Тим не менше, ця відмінність не була врахована у класифікації ISSVA 1996 року. Починаючи з 2013 року, група лідерів ISSVA, і від наукового комітету, і від ради, після уважного розгляду різних існуючих класифікацій прагнула оновити та покращити класифікацію судинних аномалій, з однієї сторони, зробити її більш клінічно значимою і гнучкою, з іншої, доповнити новими знаннями, що включає нову генетичну і гістологічну інформацію, отриману, починаючи з 1996 року, коли класифікація була впроваджена. Ця оновлена узгоджена класифікація призначена для використання медиками різних спеціальностей та може бути застосована для кожного органу і тканини.

Оновлена класифікація ISSVA 2014 року

Оскільки оновлена класифікація містить велику кількість різних захворювань, вона представлена як узагальнююча таблиця (Таблиця 2), що містить основні класи судинних аномалій з посиланням на інші таблиці. Online версія класифікації, яка доступна на сайті ISSVA (www.issva.org), містить гіпертекстові посилання, які полегшують навігацію по класифікації та її додатках.

Таблиця 2. Оновлена класифікація ISSVA 2014 року

Судинні аномалії				
Судинні пухлини	Судинні мальформації			
	Прості	Комбіновані ⁰	З магістральних судин	Асоційовані з іншими аномаліями
Доброякісні	Капілярні	КВМ, КЛМ,	Див. текст	Див. таблицю

Локально агресивні або відмежовані	мальформації Лімфатичні мальформації Венозні мальформації	ЛВМ, КЛВМ, КАВМ*, КЛАВМ* інші Див. табл. 5		6
Злоякісні	Артеріовенозні мальформації* Артеріовенозна фістула*			

⁰ дві або більше мальформації в межах одного ураження

* Ураження зі швидким кровотоком

Судинні пухлини

Перелік основних судинних пухлин був доданий у розділі пухлин, які поділено на доброякісні, локально агресивні або пограничні і явно злоякісні (Таблиця 3).

Таблиця 3. Класифікація судинних пухлин ISSVA

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*
Веретенноклітинна гемангіома
Епітеліоїдна гемангіома
Піогенна гранульома (або дольчаста капілярна гемангіома)
Інші
Локально агресивні або відмежовані судинні пухлини
Капошиформна гемангіоендотеліома*
Ретиформна гемангіоендотеліома
Папілярна інтралімфатична ангиоендотеліома (ПІЛА), Dabska пухлина
Змішана гемангіоендотеліома
Саркома Капоши
Інші
Злоякісні судинні пухлини
Ангіосаркома
Епітеліоїдна гемангіоендотеліома
Інші

*Деякі ураження можуть поєднуватися з тромбоцитопенією та/або коагулопатією споживання

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 (піогенна гранульома/дольчаста капілярна гемангіома¹⁶, веретенноклітинна гемангіома¹⁷, епітеліоїдна гемангіома¹⁸). Деякі рідкісні судинні пухлини не включено до таблиці та перераховані як «інші», оскільки кількість описаних рідкісних уражень швидко зростає та оскільки вони можуть бути знайдені в оглядових статтях¹⁹⁻²⁴ або підручниках з дерматології чи захворювань м'яких тканин.

ІГ є найбільш розповсюдженою пухлиною дитячого віку, частота якої коливається між 4% та 10% серед усіх дітей і немовлят^{25, 26}. ІГ, що найчастіше виникає у жіночої статі та в ділянці обличчя і шиї, з'являється на першому тижні життя як солітарне шкірне ураження, яке прогресивно збільшується протягом місяців і в подальшому зазнає повільного регресу²⁵⁻²⁷ (Рис. 1). ІГ субкласифікуються як вогнищеві, багатовогнищеві, сегментарні та проміжні, залежно від їх морфології, або розповсюдженості (Рис. 2)²⁸ та як поверхневі, глибокі і змішані залежно від їх локалізації в шкірі та/або підшкірній клітковині. Сегментарні ІГ можуть поєднуватися з іншими судинними і несудинними аномаліями, особливо у RHACE (Posterior fossa anomaly (аномалії задньої черепної ямки), Hemangioma (гемангіома), Arterial anomalies (аномалії артій), Cardiovascular anomalies (серцево-судинні вади), Eye anomalies (аномалії очей), sternal clefting (розщеплення груднини та/або supraumbilical gaphe (надпупковий 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)) синдромах²⁹⁻³¹.

ІГ утворені в основному проліферуючими ендотеліальними клітинами та періцитами. Цим ендотеліальним клітинам властиві унікальні імуногістохімічні маркери (глюкозо транспортний протеїн 1 (Glut-1), антиген Lewis Y, Fcγ II рецептор (FcγRII) та мерозин^{32, 33}, які також виявляють у плацентарних кров'яних ендотеліальних клітинах та інших бар'єрних судинах кров-тканина (наприклад, мозок, сітківка).

Коментар робочої групи:

Лікування судинних аномалій протягом останніх десятиліть стало більш спеціалізованим і адаптованим завдяки розумінню патоморфології, ембріології та патофізіології захворювань. Деякі лікувальні методики визнано більш небезпечними, ніж, власне, прояви судинних аномалій, тому вони виключені з використання. Це стосується в першу чергу іонізуючого випромінювання.

Лікування ІГ істотно змінилося, починаючи з 1980-х років. Виключно пасивне спостереження або негайне операційне втручання відійшли у минуле,

насьогодні батьки мають можливість обрати максимально безпечні, ефективні і доступні методики. Оскільки гемангіоми є пухлинами виключно ангиогенезу, ефективними є фармакологічні середники, інгібітори ангиогенезу.

У лікуванні СМ з повільним кровотоком переважає більш консервативний підхід, на зміну виключно резекційним методам втручання приходять ендovasкулярні методики, при ураженні кінцівок важливе значення мають консервативні механічні заходи. Найбільш агресивним залишається підхід до лікування АВМ, проте, і тут намічена тенденція до зростання ролі ендovasкулярних способів лікування.

Робоча група вважає за необхідне доповнити клінічну настанову даними щодо сучасних способів лікування найбільш розповсюджених венозних судинних аномалій у дітей.

Infantile and congenital hemangiomas
Marilyn G. Liang, MDa, Pona J. Frieden, MDb

Лікування

Одним з найбільш складних завдань у вирішенні лікувальної тактики ІГ є визначення, які гемангіоми підлягають лікуванню, а які можуть бути залишені для спонтанної інволюції (Таблиця 4). Активне спостереження і попереджувальні рекомендації, «активне невтручання» є найбільш розповсюдженою терапією. Батьки часто засмучуються, коли жодне лікування не розпочинається, тому може виникати необхідність у багатьох бесідах для роз'яснення природнього перебігу ІГ та імовірного часу початку лікування.

Таблиця 4. Стратифікація ризику інфантильних гемангіом (модифікована за Luu and Frieden)⁵¹

Рівень ризику	Клінічні ознаки	Ризик/підстава для занепокоєння
Низький	Гулуб, верхні і нижні кінцівки (в ділянках, вкритих одягом) < 5 см	Низький ризик спотворення і функціональних розладів
Середній	Сегментарні > 5 см тулуб, верхні і нижні кінцівки Складки тіла (шия, промежина, аксілярна ділянка) Латеральна поверхня обличчя, волосиста частина голови, кисті і ступні	Ризик виразкування Ризик постійних залишкових змін шкіри Ризик виразкування Ризик спотворення Низький, але можливий ризик функціональних розладів та/або виразкування
Високий	Обличчя – виступаючі потовщення шкіри або центральна частина обличчя	Постійні зміни шкіри Високий ризик спотворення

	Периорбітальні, периназальні, периоральні Сегментарні > 5 см обличчя Сегментарні > 5 см попереково- крижові/промежинні	Функціональні розлади і високий ризик перманентного спотворення Поєднані структурні аномалії (PHACE) Високий ризик рубців Порушення зору/прохідності дихальних шляхів Поєднані структурні аномалії (LUMBAR) Ризик виразкування
--	--	--

Місцеве лікування. Утворення виразок є найбільш частим ускладненням ІГ і лікування слід призначати для обмеження рубцювання, зменшення болю, попередження інфікування. Може виникати необхідність у призначенні місцевих антибіотиків, оклюзійних пов'язок, знеболюючих та/або оральних антибіотиків. Імпульсний лазер інколи може бути корисним для зменшення болю та прискорення загоєння, проте, він також може сприяти утворенню виразок.³⁸ Місцеве використання тимололу і введення кортикостероїдів у вогнище може бути успішно використане у випадку проліферативних, вогнищевих, невеликих ІГ. Найчастіше застосовують тріамцінолону ацетонід, особливо протягом ранньої проліферативної фази. Ін'єкції кортикостероїдів у повіку дуже рідко може ускладнитися втратою зору внаслідок оклюзії центральної артерії сітківки або очної артерії.³⁹

Коментар робочої групи:

Тріамцінолону ацетонід – хімічна назва, МНН – Тріамцінолон.

Системна терапія. Першорядним лікуванням для ІГ, які потребують системної терапії, є оральний пропранолол, який в значній мірі замінив оральні кортикостероїди, попередній «золотий стандарт». Побічні ефекти пропранололу включають гіпотензію, хрипи, гіпоглікемію, брадикардію, порушення сну, сонливість, холодні кінцівки, діарею, шлунково-стравохідний рефлюкс. Існують численні підходи стосовно способів початку лікування, дозування, кратності призначення, моніторингу пропранололу. Настанови пропонують амбулаторний початок лікування для пацієнтів старше 8 тижнів віку відповідно гестації, без супутніх захворювань, перед лікуванням виконання електрокардіограми, 1-3 мг/кг/день, розділених на три прийоми, моніторингом артеріального тиску і частоти серцевих скорочень через 2 години після початкової дози і після істотного підвищення дози.⁴⁰ Симптомна гіпоглікемія і гіпоглікемічні напади описані і добре відомі побічні ефекти пропранололу.⁴¹ Краще ніж рутинний моніторинг глюкози, більшість експертів рекомендують

часте годування, відміну препарату, якщо дитина голодує або їсть погано, і заборону подовжених періодів сну як превентивну стратегію. Пропранолол призначають протягом усієї проліферативної фази, часто протягом 1 року або довше. Рецидиви виникають приблизно у 25% пацієнтів, найвищий ризик рецидиву характерний для глибоких ІГ.

Інші системні препарати для ІГ включають кортикостероїди, інтерферон та вінкрисин. Побічними ефектами кортикостероїдів є подразнення шлунку, затримка росту, дратівливість, кушингоїдне обличчя та гіпертензія. Рідше повідомляється про гіпертрофічну кардіоміопатію, стероїдну міопатію і пневмоцистну пневмонію. Найбільш тривожним побічним ефектом інтерферону є спастична диплегія. Вінкрисин вимагає центрального венозного доступу і може спричинити периферичну невропатію, закрепи, біль у щелепі, анемію і лейкопенію.

Ураження, які порушують функцію, такі як ІГ верхньої повіки або дихальних шляхів, можуть бути видалені у фазу проліферації, якщо фармакологічна терапія неефективна або неможлива. Висічення може бути необхідним у фазу інволюції, якщо залишилися перманентні зміни шкіри, такі як рубці або залишкова ІГ. У фазу інволюції імпульсний лазер ефективний стосовно телеангіектазій і еритеми, фракційний лазер може бути використаний для деякого покращення змін текстури, та хірургічне висічення показане у випадку резидуальних фіброзно-жирових змін, анетодерми або рубців. ІГ, яка різко підвищується над нормальною шкірою, має високий ризик виникнення анетодерми.

<p>Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2015</p>

Вроджені гемангіоми (ВГ) зустрічаються значно рідше. Вони наявні при народженні у своєму максимальному розмірі. Вони часто зазнають швидкого регресу,^{27,34} до віку 1 року, або можуть залишатися незмінними чи піддаватися частковій інволюції (Рис. 1). Відповідно до зазначених особливостей клінічного перебігу, названо три типи, відповідно, ВГ зі швидкою інволюцією,^{27,35} ВГ без інволюції^{27,36} та ВГ з частковою інволюцією³⁷ (Рис. 3 і 4). Вони утворені в основному капілярними дольками, у яких ендотеліальні клітини не відображають Glut-1 і поєднуються з великими екстралобулярними венами, артеріями і лімфатичними судинами. ВГ зі швидкою інволюцією можуть поєднуватися з транзиторною тромбоцитопенією і коагулопатією споживання³⁸.

Іншими клінічно значимими доброякісними або локально агресивними і пограничними судинними пухлинами є китицева ангіома і капошиформна гемангіоендотеліома.

Китицева ангіома проявляється як еритематозні або коричневі пляшки чи плями (Рис. 5), що з'являються у дитячому або юнацькому віці.³⁹ Описано декілька випадків, що проявлялися з народження і супроводжувалися гіпергідрозом і гіпертрихозом. Деякі ураження піддаються спонтанному

регресу, особливо у вроджених випадках. Кितिцева ангиома утворена невеликими китицями капілярів, які оточені серповидними судинами, поширюється на шкіру та підшкірну клітковину за типом гарматного ядра. Капошиформна гемангіоендотеліома, крім шкіри та підшкірної клітковини, може уражати глибокі тканини, проявляючись як локально агресивна пухлина (Рис. 6). Вона гістологічно може нагадувати кितिцеву ангиому, а також широкий спектр, а не окреме захворювання.⁴² Описання багатьох інших видів судинних пухлин, які зустрічаються рідше, не включено до цієї статті.

Судинні мальформації

Судинні мальформації поділені на 4 групи: прості мальформації, комбіновані мальформації, мальформації магістральних судин, та мальформації, асоційовані з іншими аномаліями. «Мальформації магістальних судин» - це термін, який змінив «стовбурові» згідно Гамбурзької класифікації.

Прості судинні мальформації

Більшість судинних мальформацій утворені одним видом судин (капіляри, лімфатичні судини, вени), за винятком артеріо-венозних мальформацій (АВМ), які утворені артеріями, венами, капілярами (тобто АВМ не являються комбінованими мальформаціями артеріальних і венних судин, а є окремим захворюванням, яке утворене декількома видами судин). Аналогічним чином, не набута артеріовенозна фістула не вважається комбінованою судинною мальформацією. Для кожного типу простих судинних мальформацій запропоновано перелік визначених захворювань (Таблиця 5).

Таблиця 5. Прості судинні мальформації

Капілярні мальформації (КМ)
Шкірні та/або слизові КМ (так звані винні плями)
КМ з аномаліями ЦНС та/або очей (Стурдж-Вебер синдром)
КМ з КМ-АВМ
КМ в складі мікроцефалія-капілярні мальформації
КМ в складі мегаенцефалія-капілярні мальформації-помікрогірія
Телеангіектазія
Спадкова геморагічна телеангіектазія (різні типи)
Інші
Вроджена шкірна мармурова телеангіектазія
Простий невус / «укус лелеки», «поцілунок ангела»
Інші
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
Венозні мальформації (ВМ)
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
Артеріо-венозні мальформації (АВМ)
Спорадичні
В складі геморагічної телеангіектазії
Інші
Артеріо-венозна фістула (АВФ) (вроджена)
Спорадична
В складі геморагічної телеангіектазії
Інші

Капілярні мальформації (КМ, Таблиця 4) в основному уражають шкіру і слизові оболонки, мають вигляд плями від рожевого червоного кольору (часто згадуються як «винні плями») (Рис. 7). Вони наявні при народженні і зазвичай існують протягом усього життя.

Ці ураження можуть ставати темнішими та потовщуватися з часом та можуть поєднуватися з прискореним ростом м'яких тканин і кісток. Окремі ураження, які розташовані по серединній лінії голови, на чолі, повіках, переніссі або на потилиці (їх називають простий невус, поцілунок ангела або укус лелеки), можуть з часом світліти і поступово зникати, зазвичай до 5-річного віку. КМ утворені розширеними капілярами та/або посткапілярними венулами. Ураження, асоційовані з надмірним ростом м'яких тканин або кісток, можуть мати глибокі долькові агрегати, що складаються з веноподібних судин. КМ можуть поєднуватися з іншими судинним та несудинними аномаліями і синдромами (див. нижче).

Лімфатичні мальформації (ЛМ, Таблиця 4) утворені різноманітними лімфатичними каналами або кістами, вистелені ендотеліальними клітинами з лімфатичним фенотипом. Вони класифікуються як макрокістони, мікрокістозні та змішані підтипи. Не існує єдиного консенсусу стосовно визначення макрокістозних та мікрокістозних ЛМ. Практичною відмінністю є те, чи може бути успішно аспірована/склерозована кіста, що призводить до зменшення

розміру ЛМ⁴⁴, тоді як стосовно дрібних кіст лікувальна тактика більш складна. Радіологічні особливості дозволяють також визначити відмінності, оскільки макрокістозні ЛМ візуалізуються як помітні виповнені рідиною ділянки. Типові ЛМ виявляють в ділянці голови і шиї, зазвичай, вони вкриті незміненою шкірою (Рис. 8), за винятком крововиливу в порожнину ураження.

Генералізовані лімфатичні аномалії визначають як багатоголищеві ЛМ, які можуть уражати шкіру, поверхневі м'які тканини, черевну та грудну порожнини, нерідко захоплюють і кістки, з розвитком захворювання кісток, які зазвичай не прогресують і обмежуються кортикальним шаром кістки.

Може виникати ексудація хільозної рідини (перикардіальна, плевральна, перитонеальна). На противагу, хвороба Горам-Стаут, яку ще називають хворобою зникнення кісток, характеризується ЛМ, які уражають поодинокі або множинні кістки і часто сусідні м'які тканини з прогресуючим остеолізісом, який також уражає кортикальний шар кісток. Пацієнти з хворобою Горам-Стаут також можуть мати ураження внутрішніх органів черевної і грудної порожнини так само, як і хільозну ексудацію. Патологічні переломи можуть виникати в обох випадках.

Churchill P. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review

Історично, першочерговим лікуванням ЛМ було хірургічне видалення [4]. Хоча цей спосіб лікування є досить ефективним, висока частка рецидивів і ризик ускладнень надали стимулу до розвитку менш інвазивних підходів до лікування [5, 6]. Після спостереження та встановлення, що інфекція призвела до резолуції окремих ЛМ, було досліджено механізм індукції запалення [7].

Протягом останніх 30 років, склеротерапія стала перспективною альтернативою хірургічному втручанню при ЛМ у дітей [8-10]. Декілька різних склерозуючих середників і ін'єкційних протоколів було задокументовано в літературі, кожен з різною кількістю успішних результатів [1]. Однак, з огляду на неоднорідність протоколів лікування, які використовуються і відмінності результатів, отриманих в різних дослідженнях, очевидно, що немає чіткого консенсусу щодо того, коли показана склеротерапія, які препарати є найбільш ефективними і як призначати ці препарати для досягнення оптимального результату. Існує особлива нестача інформації щодо використання цього способу лікування при внутрішньочеревних ураженнях, оскільки ці утворення рідко зустрічаються і вимагають проведення проспективного дослідження.

При отриманні даних ми класифікували кісти на групи – макрокістозної, мікрокістозної та змішаної морфології, які було використано в інших дослідженнях стосовно склеротерапії [4, 9, 13]. Ми також додатково класифікували пацієнтів відповідно до несприятливих явищ, ускладнень чи побічних дій. Описане явище розглядалося як ускладнення, якщо воно мало клінічно значимий побічний вплив, пов'язаний з лікуванням, і потребувало додаткового істотного лікування. Прояв було класифіковано як побічний вплив,

якщо визначався мінімальний очікуваний ефект від лікування (наприклад, гарячка), що вимагав незначного додаткового втручання або не вимагав лікування і швидко проходив. Через неоднорідність описаних в різних дослідженнях результатів лікування, ми класифікували їх на 4 категорії, базуючись на відсотках зменшення об'єму ураження, коли було визначено об'єм ураження. Результати кожної статті було організовано, базуючись на наступних категоріях: відмінний (>90%), добрий (50-89%), задовільний (20-49%), або поганий (<20%). Цей модифікований поділ на категорії базувався на тій же класифікаційній системі, опублікованій в недавньому систематичному огляді у цій галузі [1].

Найбільш часто вивчали препарат для склерозуючої терапії ОК-432 (n = 23), наступним був блеоміцин (n = 6), спиртовий розчин зейну (ASZ або етіблок) (n = 7) та доксициклін (n = 3). Гіпертонічний розчин, 1% полідоканол, оцтова кислота та фібриновий клей було використано в 1 дослідженні кожний. У трьох дослідженнях було використано одночасно ОК-432 і блеоміцин. Загалом відмінний результат лікування отримано у 88% усіх пацієнтів, що лікувалися з використанням черезшкірної склеротерапії (n = 571) (Таблиця 3). Подальший аналіз дослідження показав, що серед пацієнтів, які лікувалися з використанням ОК 432 (n = 318), 56% мали відмінний результат; ті, які лікувалися блеоміцином (n = 66) або ASZ (n = 93), 45% та 44%, відповідно, мали відмінний результат (Таблиця 3).

У дослідженнях, де було вказано тип ураження (макрокістозні, мікрокістозні, змішані), поверхневий аналіз показав різний ступінь успішності лікування. У пацієнтів з макрокістозними ураженнями (n = 209), 66% мали відмінний результат від склеротерапії, тоді як тільки 23% пацієнтів з мікрокістозними ураженнями (n = 52) показали відмінний результат (Таблиця 4). Частка успішного лікування, що визначена як зменшення розмірів більш ніж на 50%, з ОК-432, блеоміцином і ASZ при макрокістозних ураженнях була схожою і складала 87%, 83%, та 86%, відповідно. Стосовно мікрокістозних уражень, ASZ був ефективним у 77% випадків, тоді як ОК-432 був ефективним у 39%. Блеоміцин не використовували часто для лікування мікрокістозних уражень. ASZ показав 100% успішний результат при змішаних ураженнях (Таблиця 5), хоча розмір вибірки був невеликим (n = 7) і представлений лише в одному дослідженні. Більшість випадків ЛМ зустрічаються в ділянці голови і шиї, інші локалізації включають черевну порожнину, середостіння і аксілярну ділянку. Піцібаніл і блеоміцин демонструють однаковий успішний результат (>50%) в ділянці голови і шиї, відповідно 79% і 72% (Таблиця 6). ASZ здавалося, має добрий ефект стосовно ЛМ голови і шиї, проте лише 5 випадків задокументовано (Таблиця 6).

Існує декілька побічних ефектів усіх препаратів для склеротерапії. Для тих, коли було застосовано ОК-432, найбільш поширені побічні впливи включали гарячку (68,0%), місцеве запалення (31,0%) та набряк (10,0%). Гарячка була найбільш розповсюдженим побічним впливом, занотованим стосовно пацієнтів, які отримували блеоміцин (30,0%). Частим побічним

ефектом від використання ASZ була гарячка (36.0%) і підтікання (31.0%) з місця пункції. Чотири пацієнти, які лікувалися з використанням ОК-432, мали більш серйозні ускладнення, включаючи 1 випадок кровотечі в кісту і 3 випадки обструкції дихальних шляхів. Два пацієнта перенесли місцеву інфекцію. Описано 2 випадки целюліту і один летальний наслідок в результаті погіршення перебігу пневмонії у пацієнта, який отримав блеоміцин. Використання ASZ у 4 випадках спричинило локальну інфекцію, у 4 пацієнтів виразкування шкіри, у 4 – підшкірні гранульоми і в 3 – нориці/синуси.

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.07.2016 р. препарати ОК-432, Піцібаніл, Оцтова кислота не зареєстровані як лікарські засоби.

Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2015

Первинна лімфедема вважається підтипом ЛМ, що розвивається як наслідок первинного дизембріогенезу мережі лімфатичних судин (перелік доступний на веб сайті ISSVA, www.issva.org). ЛМ можуть поєднуватися з іншими судинними і несудинними аномаліями (див. нижче).

Lee B.B. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013 / Lee B.B., Andrade M., Antignani P.L., Boccardo F., Bunke N., Campisi C., Damstra R., Flour M., Forner-Cordero I., Gloviczki P., Laredo J., Partsch H., Piller N., Michelini S., Mortimer P., Rabe E., Rockson S., Scuderi A., Szolnoky G., Villavicencio J.L. // Int Angiol., 2013 – Vol. 32(6) – P. 541-574.

Рекомендації 6.3.0 Американського Венозного Форуму для лімфедеми: лікарська і фізична терапія

№	Рекомендація	Сила рекомендації: 1- ми рекомендуємо, 2 – ми вважаємо	Якість доказів (А – висока, В – середня, С – низька або дуже низька)
6.3.1	Для зменшення лімфедеми ми рекомендуємо мультимодальну комплексну протизастійну терапію, що включає ручний лімфодренажний масаж, багатошарове бинтування з низьким розтягненням, лікувальні фізичні вправи, догляд за	1	В

	шкірою, інструкція щодо тривалого лікування		
6.3.2	Для зменшення лімфедми, ми рекомендуємо бинтування з низьким розтягненням, що повинно використовуватися більш як 22 години протягом доби	1	B
6.3.3	Для зменшення лімфедми, ми рекомендуємо щоденне лікування, мінімум 5 днів на тиждень, що повинно тривати, поки не буде досягнуто нормальної анатомії і об'ємних показників кінцівки	1	B
6.3.4	Для зменшення лімфедми ми рекомендуємо компресійні помпи у деяких пацієнтів	2	C
6.3.5	Для підтримання постійного об'єму ми рекомендуємо належним чином підібраний компресійний одяг	1	A
6.3.6	У пацієнтів із вираженою лімфедмою (стадія II і III) для підтримання постійного об'єму ми рекомендуємо нічне бинтування з використанням матеріалів з невеликим розтягненням. Альтернативно, компресійні дівайси можуть замінити бинти з низьким розтягненням	1	B
6.3.7	При виконанні лікувальних вправ ми рекомендуємо носіння компресійного одягу або бинтування	1	C
6.3.8	Для лікування целюліту або лімфангіту ми рекомендуємо антибіотики, які покривають Грам-позитивні коки, в першу чергу стрептококи. Наприклад, цефалексин, пеніцилін, кліндаміцин, цефадроксил	1	A
6.3.9	Для профілактики целюліту у пацієнтів з більш ніж трьома епізодами інфекції ми рекомендуємо антибіотики, які покривають в першу чергу Грам-позитивні коки, особливо стрептококи, повною дозою 1 тиждень в місяць. Приклади включають цефалексин, пеніцилін, кліндаміцин, цефадроксил	1	C

Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2015
--

Венозні мальформації (ВМ) (Таблиця 4), зазвичай, проявляються як синюшне забарвлення шкіри (Рис. 9) або м'які підшкірні пухлиноподібні утворення та можуть уражати будь-які тканини і органи. Зазвичай, ВМ є м'якими та податливими при натисканні та схильні до збільшення у розмірах при підвищенні венозного тиску (наприклад, при пробі Вальсальва або при напруженні), коли уражений сегмент задіяний або при виконанні вправ. В результаті сповільнення руху крові у морфологічно змінених судинах відбувається тромбоутворення, що є причиною больового синдрому та утворення гіалінових організованих тромбів (флеболітів), які можна пропальпувати, а також які візуалізуються при використанні променевого методу дослідження, якщо вони кальцифікуються. Морфологічно, ВМ можуть бути вогнищевими, багатовогнищевими та дифузними, останні, як правило, уражають увесь м'яз або кінцівку. Загалом, ВМ виникають спорадично. Вони можуть бути видимі при народженні, проте у багатьох випадках, переважно при глибоких міжм'язових локалізаціях, вперше проявляються у старшому віці болем, що провокується інтенсивним фізичним навантаженням⁴⁵. Сімейні ВМ наявні зазвичай як дрібні множинні ураження шкіри і слизових оболонок. Ці спадкові шкірно-слизові ВМ спричинені аутосомно-домінантними мутаціями в тирозинкіназі з імуноглобулін-подібними і EGF-подібними генами домену 2(Tie2)⁴⁶. Частина спорадичних ВМ також спричинена соматичними мутаціями в тому ж Tie2 гені⁴⁷. Як спорадичні, так і спадкові ВМ утворені сіткою вен з витонченими стінками, дефектами в гладком'язових волокнах середньої оболонки судин, які пронизують уражені тканини.

Пацієнти з синдромом невиса блакитних гумових кульок (Bean синдром) мають множинні ВМ шкіри, м'яких тканин і шлунково-кишкового тракту, схильні до хронічної кровотечі і анемії. Окремі шкірні ВМ, особливо в ділянці долонь і підощв, мають вигляд дрібних круглих темних міхурців з гіперкератозом або соскоподібних уражень. Гломувенозні мальформації, більш відомі як гломангіома або гломангіоматоз, утворюють ураження у вигляді вузликів або бляшок, інколи бруківки на поверхні шкіри (Рис. 10), зрідка уражають слизові оболонки. Зазвичай, вони мають забарвлення від темно-синього до фіолетового, меш податливі при натисканні порівняно з м'якими синіми звичайними ВМ та, зазвичай, болісні при пальпації. Гістологічні прояви є такими ж, як у звичайних ВМ, за винятком наявності у стінках вен вогнищ круглих «гломусних» клітин, що являють собою гладком'язові клітини. Гломувенозні мальформації виникають у результаті інактивзації мутації гломулінового гена⁴⁸. Церебральні кавернозні мальформації (ЦКМ) являють собою поодинокі або множинні вузликові агрегати, утворені тонкостінними, круглими, щільно розташованими венами, які прогресивно з'являються у мозку пацієнта. На відміну від інших ВМ, між аномальними венами відсутня нормально сформована тканина. ЦКМ пов'язані з мутаціями

декількох різних генів: KRIT1 (Krev interaction trapped 1; CCM1), малькавернін (CCM2), та PDCD10 (гена програмованої смерті клітин 10; CCM3)⁴⁹. VM можуть поєднуватися з іншими судинним і несудинними аномаліями.

Lee B.B. et al. Guideline. Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): Updated-2013

Патофізіологія – Коагулопатія: Тромбоз і Фібриноліз

Коагуляційні розлади, асоційовані з VM, характеризуються застоєм крові в звивистих та розширених венозних каналах з низьким кровотоком, що призводить до активації каскаду коагуляції з подальшим утворення тромбіну та перетворенням фібриногену у фібрин.^{168,169} За тромбоутворенням слідує процес фібринолізу, відображенням якого є підвищення рівня продуктів деградації фібрину, включаючи похідний плазміну епітоп D-димер. Це спрощене описання комплексу гемо-патологічних змін лежить в основі патогенезу локального внутрішньосудинного згортання (ЛВЗ), що характеризує унікальну коагулопатію, асоційовану з VM.^{170,171} Новосформовані мікротромби у ЛВЗ зв'язуються з іонізованим кальцієм плазми і утворюють патогномонічні структури, подібні на дрібні камінці, так звані «флеболіти».^{170,172} Флеболіти можна визначити при пальпації у випадку поверхневих VM. Флеболіти, локалізовані у глибоких VM, можна побачити на оглядовій рентгенограмі, проте більш достовірною є візуалізація при КТ дослідженні або МРТ у режимі T2.¹⁷³ Наявність флеболітів *може бути* показанням до призначення антикоагулянтної терапії, особливо якщо вони супроводжуються ураженнями великих розмірів.¹⁷⁴

У літературі ЛВЗ часто помилково називають синдромом Касабаха-Меріт, який має клінічні відмінності, характеризується дисемінованим внутрішньосудинним згортанням (ДВЗ) та важкою тромбоцитопенією, яка часто поєднується з судинними пухлинами.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ На відміну від синдрому Касабаха-Меріт, кількість тромбоцитів при ЛВЗ знижується мінімально (в межах $100-150 \times 10^3/\text{мл}$).^{174, 175}

ЛВЗ є важливою клінічною ознакою як потенційна небезпека більш серйозних тромбоеMBOLІчних проявів, таких як поверхневі тромбоеMBOLІ, тромбози глибоких вен, тромбоеMBOLІ легеневої артерії та асоційованої легеневої гіпертензії та тромбо-геморагічного ДВЗ з небезпечною для життя кровотечею, яка може виникати під час або після хірургічного видалення або склеротерапії¹⁷⁶⁻¹⁸⁰. 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. Численні чинники, такі як склеротерапія, хірургічне втручання, переломи кісток, тривала іммобілізація і вагітність або менструація відомі як тригери конверсії ЛВЗ у ДВЗ з кровотечею внаслідок споживання факторів згортання та поліорганної недостатності внаслідок дисемінованого мікроваскулярного тромбозу.

Ми рекомендуємо використання узгодженої номенклатури з метою чіткого диференціювання між синдромом Касабаха-Меріт та локальною внутрішньосудинною коагулопатією (ЛВЗ), оскільки ці два терміни часто помилково замінюють один одного в літературі. Це важливо, оскільки, на відміну від синдрому Касабаха-Меріт, у випадку ЛК можна призначати гепарин.^{174, 176}

[Сила рекомендації: I (сильна), якість доказів: B (середня)⁴⁵]

Низький рівень фібриногену, який найчастіше спостерігається при обширних ВМ кінцівок, відображає високий рівень споживання внаслідок тромбоутворення, що поєднується з високим фібринолізісом і підвищеним ризиком кровотечі і вимагає превентивного лікування низькомолекулярним гепарином (НМГ).⁴² Ураження великої площі шкіри та/або ураження ВМ м'язів є сильними прогностичними критеріями коагуляційних порушень, асоційованих з ВМ та демонструє сильну статистичну позитивну кореляцію. Це стосується не лише великих ВМ, але й багатогогнищевих ВМ. Ці ураження також характеризуються істотним підвищенням рівня D-димерів. Стан гіперкоагуляції часто поєднується з ВМ і може проявлятися хронічними рецидивуючими поверхневими тромбоемболіями, тромбозами глибоких вен, тромбоемболією легеневої артерії. Тому, враховуючи ризик тромбозів, ми рекомендуємо проводити оцінку коагуляційного профілю як рутинне обстеження у всіх пацієнтів з ВМ. Перед хірургічним втручанням чи проведенням склеротерапії визначення коагуляційного профілю є критичним для того, щоб встановити, які пацієнти мають підвищений ризик кровотечі внаслідок порушення первинного гемостазу.

Хронічна коагулопатія має також істотний вплив на здатність пацієнтів відповідати на лікування. Істотний дефіцит фізіологічного рівня факторів коагуляції або тромбоцитів може перешкоджати успішній відповіді на лікування. У такому випадку пацієнтам з хронічною коагулопатією (такою як низький рівень тромбоцитів, фібриногену, або підвищення D-димерів) призначають кріопреципітат, тромбоцити або свіжозаморожену плазму для відновлення нормального коагуляційного стану перед проведенням процедури (наприклад, склеротерапії або емболізації).¹⁸¹

Коментар робочої групи:

Кріопреципітат – торгова назва, МНН - Фактор коагуляції крові людини VIII.

V. ЛІКУВАННЯ: ОГЛЯД

Мультидисциплінарний підхід

Виключно хірургічне висічення базувалося на обмежених знаннях природнього перебігу та біології ВМ у попередні роки, що часто призводило до поганих результатів²⁸⁵⁻²⁸⁸. Ці незадовільні результати сприяли невизначеності, пов'язаній з лікуванням вроджених судинних мальформацій та упередженості, що зазначені ураження не підлягають лікуванню²⁸⁹⁻²⁹². Проте, пізніше

впроваджено новітні ендovasкулярні методи з використанням різних форм емболо/склеротерапії з метою покращення клінічного перебігу позастовбурових ВМ. Для стовбурових ВМ встановлено, що ендovasкулярна балонна дилатація і стентування є успішним для корекції стенозу, термальна абляція може використовуватися для елімінації довгого аксіального сегментарного рефлюксу як В, так і маргінальної вени/синдрому Кліппеля-Треноне.

Ендovasкулярна та/або черезшкірна терапія (наприклад, спиртова склеротерапія) на сьогодні є загальноновизнаним незалежним лікуванням ВМ у випадку поганих кандидатів для хірургічного лікування з великими ураженнями, що поширюються під глибоку фасцію, з залученням м'язів, сухожилків та кісток, як видно при дифузних інфільтративних позастовбурових ураженнях.²⁹³⁻²⁹⁶ Новітня концепція мультидисциплінарного підходу виникла з метою попередження і контролю над «рецидивами/персистенцією» з мінімально можливими ускладненнями і захворюваннями, базуючись на повній інтеграції хірургічних, нехірургічних та ендovasкулярних підходів у лікуванні. Цей командний підхід поширений не лише для діагностики, але й для «комбінованого» лікування, що включає дві або більше різних методик. Емболізація зазвичай комбінується з хірургічним видаленням. Крім того, для хірургічного втручання часто необхідно залучення судинного хірурга, хірурга кисті та/або пластичного хірурга, або інших спеціалістів.^{239, 297, 298}

Мультидисциплінарна команда часто включає спеціалістів різних спеціальностей: судинний хірург, дитячий хірург, пластичний хірург, ортопед, нейрохірург, нейрорадіолог, патолог, фізіотерапевт і реабілітолог, серцево-судинний спеціаліст, психіатр, дерматолог, радіолог, лікар загальної практики, невролог, гематолог, генетик, загальний педіатр та багато інших спеціалістів в галузі медицини.^{1,239}

Мультидисциплінарний підхід необхідний для відповідної селекції/комбінації способів лікування. Усі рішення стосовно лікування повинні базуватися на консенсусі мультидисциплінарної команди, як і термін спостереження природнього перебігу і результатів лікування.

Загальні принципи

Не усі ВМ підлягають лікуванню. Більше того, не усі ВМ потребують лікування. Лише за самої їх наявності практикуючий лікар відчуває себе зобов'язаним розпочати лікування. Лише оцінка мультидисциплінарної команди з виправданими показаннями, такими як важкі симптоми або ускладнені ураження, можуть вважатися показаннями до лікування. Оскільки позастовбурові ВМ є більш серйозними, ніж стовбурові ураження з значно гіршими віддаленими результатами, надмірно агресивний підхід може бути скоріше шкідливим, ніж корисним.^{11,123}

Спостереження інколи залишається найкращим підходом до з'ясування точної природи ураження. «Не втручатися» є більш розсудливим вибором, ніж випадкова інтервенція без повного розуміння біології і перебігу ВМ. Іншим важливим підходом є направлення ускладнених випадків до спеціалізованих

центрів, де пацієнт може бути ефективно пролікований добре організованою командою у ранньому дитячому віці, не очікуючи досягнення підліткового віку.^{1,3,22,123}

«Контрольований» агресивний підхід сприяє тому, щоб звести до мінімуму побічні дії під час лікування. У випадку ураження кінцівки і виникнення небезпечної для життя ситуації інколи жертвування кінцівки заради життя може бути необхідним. Рішення про початок лікування повинні базуватися на відповідних показаннях.^{81, 299-301}

Коли результат лікування переважає ризик ускладнь, в першу чергу слід застосовувати лікувальні методики з низьким ризиком (наприклад, пінну/рідинну склеротерапію). «Жодного лікування є найкращим варіантом, якщо це можливо». На відміну від лікування АВМ, усі ВМ можна лікувати з використанням менш агресивного підходу.^{291,302-305}

Традиційний консервативний підхід до лікування педіатричних пацієнтів молодшого віку залишається в силі, особливо для простих ВМ, поки немає ознак ураження кісток (наприклад, різниці у довжині кінцівок). Зазвичай є безпечним відкладання лікування поки дитина досягне дворічного віку або старше і тоді розпочати діагностичні процедури і лікування.^{184, 306-308}

Проте для ВМ, анатомічна локалізація яких загрожує життю або збереженню кінцівки, перевагу слід надавати ранньому лікуванню перед більш консервативним підходом; для уражень, що супроводжуються життєво небезпечними ускладненнями, (наприклад, кровотечею), лікування слід розпочинати оперативно, не зважаючи на ризик ускладнень.

Загальні положення

1. Роз'яснення діагнозу – точний діагноз повинен бути задокументований і обговорений з пацієнтами, батьками або опікунами педіатричних пацієнтів та лікуючим лікарем. Слід бути обережним, пояснюючи відмінності між пухлинами, в першу чергу гемангіомою, та судинним мальформаціями. Це є невід'ємною частиною освіти громадськості та інших медичних спеціалістів. Слід бути обережним, щоб уникати неточної і зайвої термінології, такої як «винна пляма» або «гемангіома».

2. Лікування супутніх або вторинних ускладнень. Приклад включає супутню анемію внаслідок кровотечі. Лікування супутнього болю та/або поверхневих рецидивуючих тромбофлебітів.

3. Калібровані компресійні панчохи і одяг. Це особливо важливо для уражень нижніх кінцівок. Компресійний одяг також може бути корисним у лікуванні ВМ верхніх кінцівок. Компресійна терапія може допомогти при симптомах, які включають набряк і допомогти попередити інші ускладнення, такі як поверхневий тромбофлебіт.

4. Підтримка та освіта. Скерування пацієнтів до груп підтримки і рекомендація сайтів або друкованих матеріалів для подальшої освіти пацієнтів. Забезпечити направлення на консультацію або психологічна підтримка за необхідності.

5. Скерування та консультація інших спеціалістів. У випадку різної довжини кінцівок необхідне раннє скерування до дитячого ортопеда, оскільки лише судинне або комбіноване лікування не буде успішним у компенсації різниці довжини кінцівок³⁰⁹⁻³¹². ВМ центральної нервової системи вимагають оцінки нейрохірурга, нейрорадіолога. Коагуляційні розлади можуть потребувати консультації гематолога. За необхідністю можлива консультація інших спеціалістів. Інші практикуючі спеціалісти такі як фізіотерапевт також є складовою частиною мультисциплінарного підходу. Коагуляційні порушення вимагають консультації гематолога. Ураження центральної нервової системи є показанням для консультації нейрохірурга.

6. Генетичний скринінг членів сім'ї та генетичне консультування. У випадку спадкових форм, таких як гломувенозні мальформації, Veap синдром, може бути призначений скринінг членів сім'ї і генетична консультація.

Загальні показання

Показання до втручання можуть включати наступні стани або ускладнення ВМ і супутні стани (наприклад, ЛМ)^{100, 313-320}.

- Кровотечі різних обставин/об'єму, від шкірних чи слизових уражень до внутрішньом'язової чи ретроперитонеальної гематоми, гематурія, ректальна кровотеча, криваве блювання, легенева кровотеча, або внутрішньочерепна чи інтраспінальна кровотеча

- Ознаки і симптоми хронічної венозної недостатності (болісні варикози, набряк, зміни шкіри, в'яло текучі виразки, рецидивуючі поверхневі тромбофлебіти)

- Ураження, розташовані в життєво небезпечних ділянках або близько до вітальних структур (наприклад, біля дихальних шляхів) або розташовані в ділянках, небезпечних для вітальних функцій (наприклад, зору, харчування, слуху або дихання)

- Некорегований біль

- Функціональні порушення (наприклад, ділянка зовнішніх статевих органів)

- Важкі косметичні деформації

- Ураження в ділянках з високим ризиком ускладнень (наприклад, гемартроз, тромбоемболія)

- Ураження в поєднанні з судинно-кістковим синдромом (різниця довжини нижніх кінцівок, ураження власне кісток) або деструктивний ангіодиспластичний артрит (хвороба Hauer)

- Ураження, що перешкоджає відтоку і дренажу життєво важливих органів (наприклад, печінки, мозку)

- Ураження, що спричинюють зниження перфузійні та/або інші відповідні гемодинамічні порушення в ділянці дренажування

- Рецидивуючі тромбози в уражених ділянках при позастовбурових формах

- Тромбоемболію легеневої артерії з венозної аневризми або інших венозних диспластичних ділянок

- Коагулопатія споживання з клінічно відповідними ураженнями
- Персистуючу лімфорею внаслідок комбінованих ЛМ з/без інфекції
- Рецидивуючий сепсис, локальний та/або генералізований внаслідок супутніх ЛМ

Ми рекомендуємо перед початком лікування будь-яких ВМ визначити ембріологічний підтип ВМ (стовбурові чи позастовбурові). Потрібно в повній мірі оцінити ризик тромбоемболії, кровотечі, ураження сусідніх структур (нервів, шкіри, кісток тощо) та імовірність функціонального покращення і покращення якості життя після потенційного лікування. Наявність будь-яких інших асоційованих судинних мальформацій (артеріовенозних шунтів, ЛМ) також повинно бути встановлено. Необхідною є ретельна оцінка розповсюдженості і важкості ВМ та ідентифікація глибокої дренажної венозної системи.

[Сила рекомендації: I (сильна), якість доказів: B (середня)⁴⁵]

Антикоагулянтна терапія ВМ – стовбурових та позастовбурових

Ми не вважаємо, що призначення антиагрегантів таких, як аспірин або тиклопідин чи інших нестероїдних протизапальних препаратів і анальгетиків показано, оскільки вони мають мінімальний або відсутній клінічний вплив на ВМ-асоційовану коагулопатію і/або зменшення болю^{174, 179, 182}.

Ретроспективний аналіз серії випадків повідомляє про ефективність НМГ для лікування болю, спричиненого ЛВЗ, для нормалізації коагуляційного профілю, попередження прогресування важкого ЛВЗ у ДВЗ (особливо у пацієнтів з низьким рівнем фібриногену)¹⁷⁰.

Поширені, багатоголищеві, інфільтративні, болісні ВМ слід лікувати дозами відносно ваги (100 U/кг/день) НМГ. Крім того, підвищення рівня D-димерів на фоні болісних ВМ, які заважають щоденній функціональній активності і знижують якість життя, є показаннями для лікування НМГ. Спираючись на доступні дані, тривалість лікування НМГ повинна тривати 20 днів¹⁷⁰. Оскільки не всі ВМ підлягають лікуванню і не всі пацієнти є чутливими до зменшення болю на фоні антикоагулянтної терапії НМГ, мета терапії повинна бути визначена як пацієнтом, так і лікарем під час первинного обстеження, перш ніж розпочати лікування, щоб мінімізувати розчарування пацієнта і забезпечити дотримання плану лікування.

Варто підкреслити, що у пацієнтів з ВМ важку коагулопатію можуть спровокувати навіть мінімально інвазивні маніпуляції (наприклад, ендовенозна лазерна абляція, пінна склеротерапія), а також діагностичні процедури (наприклад МРТ ангіографія)¹⁷⁴. Пацієнти з синдромом Кліппеля-Треноне та поширеними ВМ, в тому числі діти, мають підвищений ризик тромбозу глибоких вен і наступної тромбоемболії легеневої артерії.

Ми рекомендуємо антикоагулянти у вигляді профілактичних доз НМГ перед інвазивними або мінімально інвазивними втручаннями у пацієнтів з

поширеними ВМ, ознаками ЛВЗ, у пацієнтів з синдромом Кліппеля-Треноне із тромбоемболією.

[Сила рекомендації: 1 (сильна); якість доказів: С (низька)⁴⁵]

Коментар робочої групи:

Аспірин – торгова назва, МНН - Кислота ацетилсаліцилова.

Поверхневі та невеликі ВМ представляють відносні показання до призначення НМГ перед і після виконання маніпуляцій. У цій групі пацієнтів периманіпуляційна антикоагулянтна терапія НМГ повинна базуватися на ознаках порушення коагуляційного профілю, анамнезу гіперкоагуляції та/або ознаках ураження глибокої венозної системи.

Ми також рекомендуємо антикоагулянтну терапію НМГ у дозах відповідно маси тіла у пацієнтів з синдромом Кліппеля-Треноне, тромбоемболією в анамнезі, якщо немає протипоказань до призначення антикоагулянтів.

[Сила рекомендації: 1 (сильна); якість доказів: С (низька)⁴⁵]

Антикоагулянти з профілактичною метою можуть бути призначені, базуючись на оцінці потенційної гіперкоагуляції та наявності супутніх мальформацій відповідно до попередньо описаного протоколу.

Варто підкреслити, що антикоагулянтна терапія і ретельний моніторинг повинні бути розпочаті у пацієнтів з супутньою аплазією глибокої венозної системи, не зважаючи на відсутність глибоких вен у цій підгрупі пацієнтів, утворення тромбів у маргінальній вені, яка є повністю поверхневою, вважається як «псевдотромбоз глибоких вен», оскільки ця аномальна вена функціонує в якості заміника апластичних глибоких вен і повернення венозної крові від уражених кінцівок залежить від її прохідності⁸⁰.

Впровадження і тривалість антикоагулянтної терапії повинно базуватися на клінічному і гематологічному підґрунті і повинно регулярно переоцінюватися для кожного пацієнта і кожної ВМ. Запропоновано розпочинати профілактичну терапію у дозах відповідно масі тіла (100 U/кг/добу) підшкірно НМГ протягом 10 днів перед і протягом 10 – 20 після хірургічного втручання (включаючи вище зазначені мінімально інвазивні маніпуляції)¹⁷⁴.

Для того, щоб забезпечити адекватне дотримання антикоагулянтної терапії НМГ, щоб підвищити комфорт і знизити страх голки у педіатричних пацієнтів, можна забезпечити тимчасове введення підшкірного катетера. Пацієнти з великими ВМ потребують тривалої регулярної оцінки і моніторингу коагуляційного профілю.

Необхідні наступні проспективні дослідження для отримання даних 1 Рівня, які будуть слугувати основою для створення докладного лікувального протоколу у відповідності з дозами антикоагулянтів та тривалості профілактичної і лікувальної антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ВМ.

VI. ЛІКУВАННЯ: НЕ ХІРУРГІЧНЕ

Спостереження і консервативне лікування

Консервативний підхід включає відповідний догляд за шкірою, місцеве лікування кровотечі і виразок, компресійні пов'язки і компресійну терапію з використанням еластичного одягу та/або бандажування. Корекція способу життя і відповідне фізіотерапевтичне лікування, що включає ортопедичне взуття, покращить повсякденне життя та функцію кінцівки. Не слід недооцінювати важливість психологічної підтримки, особливо у випадку видимих деформацій. Також потрібна медикаментозна терапія у випадку ускладнень, таких як поверхневий тромбофлебіт та рецидивуючий тромбоз глибоких вен, що може викликати необхідність у позитивному застосуванні антикоагулянтів.

Ми рекомендуємо консервативне, у більшості випадків компресійне лікування більшості асимптомних пацієнтів з ВМ. Ми також рекомендуємо, що будь-яке лікування, за винятком дуже малих локалізованих ВМ, повинно проводитися судинними спеціалістами, зазвичай, з мультидисциплінарними консультаціями.

[Сила рекомендації: I (сильна); якість доказів: B (середня)⁴⁵]

Медикаментозна терапія

Немає специфічних медикаментів, які могли б покращити/контролювати ВМ, на відміну від ІГ. Призначення антикоагулянтів часто необхідне для лікування тромботичних ускладнень, асоційованих з ВМ.

Проте, знеболююча терапія залишається серйозною проблемою медикаментозного лікування ВМ інфільтрація або компресія нервів спричинює важкий біль. Навіть протисудомні препарати, такі як габапентин та селдом (seldom), призначають для полегшення симптомів. Діосмін та оксерутин (oxerutine) можуть зменшити набряк і симптоми у пацієнтів з малими ВМ.

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.07.2016 р. препарати селдом (seldom) та оксерутин (oxerutine) не зареєстровані як лікарські засоби.

Склеротерапія загалом

Склеротерапія залишається основним терапевтичним засобом лікування ВМ. Різні рідинні склерозанти впроваджуються з метою руйнування шару ендотеліальних клітин у вогнищі мальформації. Кожний рідинний засіб має свої унікальні властивості та побічні ефекти, тому необхідний ретельний вибір склерозуючого засобу, особливо у випадку поверхневих локалізованих ВМ (наприклад, руки/долоні, ноги/ступні, слизові оболонки) та стосовно тих уражень, які знаходяться в анатомічних ділянках з ризиком виникнення

компартмент-синдрому в результаті набряку, що виникає в ході лікування (наприклад, передпліччя, орбіта, передня поверхня гомілки, m. psoas).

Коментар робочої групи:

Ідеального склерозуючого середника не існує, враховуючи те, що не у всіх випадках вдається досягнути бажаного результату і зважаючи на побічні дії препаратів, обмеження достатнього досвіду використання у дітей раннього віку. Крім того, використання різних медичних препаратів обмежується дозвільною системою країни. Серед усіх запропонованих методик робоча група, виходячи з даних літературних джерел і власного досвіду, вважає пінне склерозування найбільш безпечним і ефективним для лікування ВМ у дітей.

Склеротерапія під контролем ультразвуку і з пінними склерозантами

У зв'язку з важкими ускладненнями, пов'язаними з використанням етанолу для лікування вроджених судинних мальформацій, зацікавленість у розвитку і використанні склерозантів на основі детергентів (наприклад, натрію тетрадецилсульфату і полідоканолу) для лікування ВМ призвело до нового підходу у лікуванні, що базується на пінній склеротерапії під ультразвуковим контролем. Ця процедура з використанням натрію тетрадецилсульфату і полідоканолу забезпечила задовільні результати з мінімальними ускладненнями.³³⁰⁻³³³ Переваги пінних над рідинними склерозантами показано у проспективному порівняльному рандомізованому дослідженні, проведеному Yamaki et al.³³¹

Ця методика особливо ефективна у лікуванні локалізованих підшкірних або внутрішньом'язових уражень та у пацієнтів з синдромом Кліппеля-Треноне. Така ж методика, як і для лікування венозної недостатності нижніх кінцівок, може бути високо ефективною для лікування цих пацієнтів. Більше того, інтрадермальні ВМ і гломувенозні мальформації можуть бути успішно проліковані з допомогою склеротерапії під прямим візуальним контролем, використовуючи пінні або рідинні засоби.³³⁴ Пінна склеротерапія під ультразвуковим контролем є безпечною альтернативою у лікуванні окремої групи «дифузних інфільтративних» ВМ, які в інших випадках лікували з допомогою етанолу. Ризику, пов'язаного з пошкодженням колатералей при використанні етанолу (наприклад, пошкодження нервів, м'язова контрактура) можна уникнути при використанні пінної склеротерапії. З використанням пінної склеротерапії можна досягнути зменшення симптомів і клінічного покращення у цій широкій групі ВМ з інфільтративним ураженням.³³²

Висока частка рецидивів при лікуванні великих уражень залишається найбільшим недоліком пінної склеротерапії порівняно зі склеротерапією етанолом. Проте пінна склеротерапія дозволяє досягнути відмінного контролю над малими ВМ протягом короткого або середньотривалого періоду. Довготривала оцінка результатів лікування пінною склеротерапією для визначення результатів лікування стосовно усіх типів ВМ.

Пінна терапія судинних мальформацій вимагає адекватного тренінгу і досвіду. Ця маніпуляція при лікуванні варикозних вен поєднується з часельними проте рідкісними істотними ускладненнями³³⁵. Рідкісні випадки інсультів і транзиторних ішемічних атак описані після пінної склеротерапії варикозних вен.³³⁶ Пацієнти з відкритим овальним вікном або іншими праволівими шунтами мають вищий ризик неврологічних ускладнень від пінної склеротерапії.

Невпорядкована інфузія пінного склерозанта призводить до падіння активної концентрації, активації тромбоцитів коагуційної системи в прокоагулянтному статусі в судинах-мішенях і вищій частки рецидиву³³⁷. Якщо пінна склеротерапія проводиться, повинні враховуватися Європейські настанови щодо пінної склеротерапії.³³⁸

Зумовлений взаємодією детергента з білками плазми, коагуляційною, антитромботичною, фібринолітичною та іншими фізіологічними системами, отримуємо невідомі гідромеханічні рідинні механізми і невизначеність реології піни у великих ембріональних судинних просторах з низьким кровотоком і з огляду на можливість дренажу в центральну венозну систему і потенційні системні ускладнення та цереброваскулярні ураження, особливої обережності слід дотримуватися при використанні великих об'ємів (> 15-20 мл) піни склерозанта. Рекомендований максимальний безпечний об'єм піни, що базується на місцевих і міжнародних стандартах, не повинен бути перевищений.

Склеротерапія під рентгеноскопічним і ультразвуковим контролем

Комбінований ультразвуковий і рентгеноскопічний контроль поширення склерозанта має особливе значення для лікування ВМ.^{339, 340}

Ультразвуковий контроль використовується для ідентифікації і локалізації судин-мішеней, контрастна речовина, яка потім вводиться, дозволяє візуалізувати ураження-мішені і дренажні вени при рентгеноскопії. Натрію тетрадецилсульфат і полідоканол потім повільно вводять у вогнище, яке є рентгенконтрастним, заміщаючи більшість рентген-контрастної речовини. Ін'єкція зупиняється, коли дренажні вени містять пінний склерозант. Застосовується компресія, яка залишається протягом семи днів післяопераційно. Рентгеноскопія дає можливість більш широкої візуалізації ураження-мішені і дренажних вен, що не представляється можливим при використанні лише ультразвукової візуалізації. Склеротерапія під рентгеноскопічним і ультразвуковим контролем є особливо корисною при лікуванні внутрішньом'язових ВМ.

Емболотерапія

Емболотерапія з доступними на даний час емболізуючими засобами: спіралями, клеєм, та/або мікросферами^{1, 22, 41} не являється ідеальною для ВМ, оскільки ці ураження є загалом з низьким кровотоком та ураженнями великого

об'єму з судинними каналами значного діаметру. Мікросфери і спіралі, зазвичай, не є достатньо великими для ефективної оклюзії і часто вимиваються.

Емболізуючі засоби не здатні спричинити повну деструкцію ендотелію судин. Неповна деструкція ендотеліальних клітин має високий ризик рецидиву уражень. Більш того, ці засоби спричинюють лише механічну компресію ураження та зупинку кровотоку, що призводить до тромбозу. NBCA є ідеальним як додатковий засіб, що використовується для заповнення ВМ перед операцією для полегшення хірургічного видалення і зменшення ризику кровотечі. NBCA підвищує безпечність і ефективність хірургічного втручання і зменшує ризик кровотечі.

Лазерне лікування³⁴²⁻³⁴⁵

Принципи лазерного лікування

ВМ представлені широким спектром, від локалізованих венозних уражень, у яких венозні лакуни сполучаються з системною сіткою через капіляри, до локалізованих венозних аномалій, що сполучаються через вени з системною сіткою, та дифузні венозні ектазії. В принципі методи застосування лазерів при вроджених судинних пухлинах (гемангіомах) і судинних мальформаціях є однаковими, проте мета є різною.

При пухлинах метою лікування є індукція регресу або фіброзу, при судинних мальформаціях метою є руйнування патологічних судинних структур, оскільки їм не властивий спонтанний регрес. Це означає, що параметри для лікування судинних мальформацій повинні бути більш агресивними, ніж для лікування судинних пухлин.

VII. Лікування: хірургічне

Коментар робочої групи:

Реконструктивні хірургічні втручання, ендovasкулярні хірургічні маніпуляції застосовують для лікування мальформацій магістральних судин, що не розглядаються у даних клінічних настановах.

Резекційні хірургічні втручання

Відкрите хірургічне висічення, що поєднується з ендovasкулярним лікуванням (емболо/склеротерапія) є найбільш ефективним для контролю позастовбурових ВМ. Навіть при гіпоплазії глибоких вен, «обмежена» резекція розширених поверхневих диспластичних вен нижньої кінцівки для контролю кровотечі добре переноситься. Продемонстровано, що така резекція стимулює компенсаторне розширення глибоких диспластичних вен.^{25,299} Проте у випадку аплазії/агенезії глибокої венозної системи, таке висічення протипоказане, оскільки існує високий ризик венозної гангрени в результаті втрати колатерального венозного шляху відтоку. Таким чином, абсолютно необхідно відрізнути гіпоплазію із залишковим просвітом від аплазії перед будь-яким хірургічним втручанням. Внутрішньом'язові ВМ слід розглядати як показання до черезшкірної терапії етанолом в якості лікування першого вибору, навіть

якщо вони лімітуються невдачею, хірургічна резекція залишається альтернативою лише для малих, легко досяжних уражень. Виключенням є великі ураження з ускладненнями, такими як хронічний тромбофлебіт, виражений больовий синдром і/або еквінуса клишоногість.^{184, 292, 299, 354-356}

Великі інфільтративні внутрішньом'язові ВМ не являються показаннями до хірургічного видалення, оскільки існує високий ризик ускладнень (наприклад кровотеча). Однак інколи виникає необхідність в хірургічному втручанні з наскрізним прошиванням диспластичних вен під тангенціальним стисненням ураження для зменшення гемодинамічного впливу ураження, яке не може бути видалене.^{349, 357, 358}

Для лікування ВМ, включаючи маргінальну вену (МВ), ми рекомендуємо склеротерапію, лазерну терапію, високотемпературну абляцію лазером або рдіочастотами, або хірургічне видалення, залежно від досвіду, якщо оцінка підтвердила відповідну анатомію і запевнила у задовільному резидуальному венозному відтоку.

[Сила рекомендації: I (сильна); якість доказів: C (низька)⁴⁵]

Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2015

Артеріовенозні мальформації (АВМ) є потенційно найбільш агресивним видом судинних аномалій. Вони утворені зміненими артеріями, венами і капілярами, з прямими артеріовенозними комунікаціями, які формують артеріовенозні шунти. Вони можуть проявлятися як псевдо-КМ з пульсацією при пальпації або з шумом; як ростуче червоне, гаряче болісне ураження (Рис. 11); як ураження з утворенням виразок і кровотечею в результаті трофічних змін шкіри; або, зрідка, з серцевою недостатністю внаслідок шунтування крові. Окремі ураження можуть прогресувати від стабільних до більш агресивних, послідовно проходячи 4 стадії, описаних Schobinger⁵⁰.

АВМ та вроджена артеріовенозна нориця можуть бути спорадичними захворюваннями або зустрічатися у пацієнтів зі спадковою геморагічною телеангіектазією⁵¹, або СМАVM RASA1 (RAS p21 протеїн активатор [GTPазе активований протеїн]-залежними захворюваннями⁵². АВМ та артеріовенозні нориці можуть поєднуватися з іншими судинними та несудинними аномаліями (див. нижче).

Lee B. B. 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, G. Bianchini, P. Burrows, Y. S. Do, K. Ivancev, L.S. Kool, J. Laredo, D.A. Loose, J.C. Lopez-Gutierrez, R. Mattassi, K. Parsi, U. Rimon, M. Rosenblatt, C. Shortell, R. Simkin, F.Stillo, L. Villavicencio, W. Yakes // International angiology, 2013 – Vol. 32 – No1 – P. 9 – 36.

Лікування

АВМ, незалежно від їх виду (позастовбурові чи стовбурові) є найбільш складними для лікування серед усіх судинних аномалій, оскільки вони мають вплив на усю серцево-судинну систему і викликають гемодинамічні ускладнення. Клінічні прояви АВМ залежать від їх анатомічної локалізації, оскільки центрально чи периферично розташовані ураження можуть спровокувати серцеву недостатність, локальну венозну гіпертензію, та артеріальну/венозну недостатність, відповідно. Крім того, місцевими проявами АВМ є утворення виразок і гангрена¹⁴².

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. Як тригери прогресування захворювання можуть виступати такі чинники, як підвищення рівня системних факторів росту, що може спостерігатися під час або після пубертатного періоду, менархе, вагітності або після травми, включаючи хірургічне втручання та проксимальну оклюзію живлячої артерії. Пацієнтам з початковими проявами АВМ слід дати поради, як мінімізувати ризик швидкого прогресування захворювання, зокрема, уникати вживання естрогенвмісних контрацептивів та хірургічних втручань, які не є життєво необхідними. Класифікація Schobinger є важливою для встановлення клінічної стадії та планування лікування.

Помилкова тактика лікування, зокрема, неповне видалення, перев'язка або проксимальна емболізація живлячої артерії приводить до стимуляції росту АВМ та трансформації стадії спокою у стадію проліферації, результатом чого є швидкий ріст та неконтрольовані ускладнення. Агресивний контроль «гнізда» є цілком обґрунтованим для попередження рецидивів та можливого погіршення перебігу АВМ.

Основною метою лікування є ліквідація «гнізда» шляхом оклюзії або видалення. Проста оклюзія або перев'язка живлячої артерії, залишаючи «гніздо» інтактним, є хибною тактикою, оскільки призводить до швидкого рецидиву або прогресування АВМ, в основі якого лежить відкриття або розвиток нових живлячих артерій. Кожне лікування АВМ повинне бути спрямованим на повну оклюзію «гнізда».

Рекомендації

Оклюзія або видалення АВМ «гнізда» повинно бути основною метою лікування. Проста оклюзія або лігування живлячих артерій є хибною тактикою і її слід уникати.

Загальні принципи

Лікування магістральних АВМ (відкрита артеріальна протока) є достатньо простим порівняно з периферичними АВМ, оскільки НЕМАЄ ризику рецидиву та/або прогресуючого росту. Хірургічна або ендоваскулярна оклюзія

АВ шунта, що є сполученням між артерією і веною, призводить до повного одужання.

Однак, контрольований, агресивний підхід повинен бути застосований у лікуванні позастовбурових АВМ, результат лікування завжди повинен перевищувати ризик його ускладнень. Лише у випадку, коли ускладнення і летальність від лікувальних маніпуляцій є дуже високою, може бути використано паліативний підхід. Наприклад, коли показане неінвазивне лікування, дозована еластична компресія може зменшити набряк і дискомфорт, спричинені АВМ верхніх або нижніх кінцівок.

Істотно новий мультидисциплінарний командний підхід у лікуванні АВМ призвів до значного поліпшення роботи, діагностики і лікування цих уражень. Про зменшення ускладнень, летальності та частоти рецидивів при лікуванні АВМ повідомлено при впровадженні мультидисциплінарного підходу з використанням нової класифікації, новітніх діагностичних і лікувальних технологій і повної інтеграції найновіших способів лікування.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷

Для лікування периферичних АВМ необхідна координована співпраця мультидисциплінарної групи спеціалістів. Завданням такої групи є проведення усього спектру ендovasкулярних і хірургічних втручань.

Лікувальна тактика при АВМ фундаментально відрізняється від тактики лікування усіх інших судинних аномалій¹⁴⁸⁻¹⁵³ через труднощі, які виникають при лікуванні уражень з швидким кровотоком, на відміну від уражень з повільним кровотоком. Спосіб вибору, точка прикладання, загальна частота лікувальних маніпуляцій і стратегія сильно різняться для різних типів вроджених судинних мальформацій.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Наприклад, якщо для більшості судинних мальформацій успішно використовуються методики черезшкірного прямого пункційного введення різних лікарських середників, тоді як для АВМ необхідна комбінація з ендovasкулярними методиками.^{144,146} Хірургічне лікування мальформацій з швидким і повільним кровотоком також мають свої відмінні проблеми для резекції.¹⁵⁸⁻¹⁶¹

Лікування: операційне втручання

Протягом багатьох років виключно хірургічне видалення «гнізда» залишалося єдиним способом ерадикації і золотим стандартом лікування АВМ протягом багатьох років.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Повна ліквідація «гнізда» необхідна для досягнення ефективного результату лікування, не зважаючи на ускладнення. 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.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Метою емболізації у більшості випадків є зменшення розмірів «гнізда», коли хірургічне втручання буде можливим.

Передопераційна емболо/склеротерапія покращує безпечність і ефективність наступної хірургічної резекції, що призводить до істотного зменшення ускладнень і летальності (мінімізує інтраопераційну кровотечу).

Післяопераційна ендovasкулярна терапія, як було показано, також покращує результати хірургічного лікування.

Одним із важких завдань хірурга є прийняття рішення, коли час проведення операції є оптимальним. Локалізовані АВМ в анатомічно не критичних 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 може спричинити активний ріст резидуальних вогнищ, у випадку, якщо видалення було не радикальним.

Важкі ускладнення можуть виникати, якщо хірургічне втручання виконано з запізненням. Отже, знання патофізіології АВМ необхідне для вибору оптимального часу початку лікування.^{170,171} Лише співпраця загальних хірургів та спеціалістів ендovasкулярної хірургії може забезпечити успішний результат лікування цієї складної групи пацієнтів. Досягнення останніх років у ендovasкулярній техніці та розробка нових матеріалів для ендovasкулярного втручання істотно знизилі необхідність в агресивних хірургічних втручаннях.¹⁷²⁻¹⁷⁵

Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2015
--

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. Деякі комбіновані мальформації поєднуються з шкірними КМ та супутніми ВМ, ЛМ, АВМ або ВМ з ЛМ. Інші також можуть поєднуватися з несудинними аномаліям (див. нижче). Перелік різних існуючих комбінацій подано у Таблиці 6.

Таблиця 6. 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

*дві або більше судинних мальформацій у межах одного ураження

Мальформації магістральних судин

Ці мальформації уражають вени, артерії або лімфатичні судини великого діаметру, часто осьові і сполучні судини. Вони включають аномалії у відходженні судин, їх прямуванні, кількості, довжині, діаметрі (аплазія, гіпоплазія, ектазія/аневризма) та патологію клапанів. Вроджена артеріовенозна нориця та персистуючі ембріональні вени також включені у цю групу мальформацій.

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 являють собою прискорений, зрідка уповільнений ріст кісток та/або м'яких тканин. Більшість із цих поєднань являють собою епонімічні синдроми. Більшість з цих синдромів або захворювань перелічені у Таблиці 7 разом з їх найбільш поширеними асоціаціями.

Таблиця 7. Судинні мальформації асоційовані з іншими аномаліями

Синдром Кліппель-Треноне: КМ+ВМ+/-ЛМ+надмірний ріст кінцівки
Синдром Паркс Вебера: КМ+АВФ+ надмірний ріст кінцівки
Синдром Сервел-Марторел: ВМ кінцівки + сповільнений ріст кісток
Синдром Стурдж-Вебер: лицеві+лептоменінгеальні КМ+ аномалії розвитку очей +/- надмірний ріст кісток та/або м'яких тканин
КМ кінцівок + вроджена не прогресуюча гіпетрофія кінцівок
Синдром Мафучі: ВМ + довго клітинна 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 остаточно не було визначено, чи являються вони пухлинами, чи мальформаціями, або їх клінічні та патоморфологічні особливості остаточно не зрозумілі. Основними некласифікованими ураженнями є веррукозна гемангіома і ангіокератома,^{53,54} мультифокальний лімфангіоендотеліоматоз з тромбоцитопенією/шкірновісцеральний ангіоматоз з тромбоцитопенією, капошиформний лімфангіоматоз,^{55,56} фосфатази та тензин гомолог (PTEN) (тип) гамартома м'яких тканин та «ангіоматоз» м'яких тканин.^{57, 58}

Генетичні причини судинних аномалій та інші додатки

Протягом останніх років знання в галузі генетичних чинників судинних аномалій істотно покращилися. Багато з ідентифікованих генів є причиною спадкових захворювань, проте встановлено, що чисельні мальформації розвиваються як наслідок постзиготних соматичних мутацій. Оскільки список ідентифікованих генетичних аномалій швидко збільшується, вони не включені в основні таблиці класифікації, а подані в додатках. Інші додатки містять перелік абревіатур, які використані в класифікації або рекомендовані, перелік судинних аномалій, які потенційно можуть поєднуватися з тромбоцитопенією або коагуляційними порушеннями та деяку додаткову інформацію щодо ІГ, найбільш розповсюдженої судинної пухлини. Ці додатки, а також повна класифікація доступні на сайті ISSVA (www.issva.org). Передбачається, що ця комплексна оновлена класифікація забезпечить послідовну структуру, підтримає загальну термінологію, що допоможе як в лікуванні пацієнтів, так і в дослідницькій роботі.

Лірепарыпа

1. Hand JL, Frieden IJ. Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet.* 2002;108(4):257–264
2. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(1):347–351
3. Kollipara R, Dinneen L, Rentas KE, et al. Current classification and terminology of pediatric vascular anomalies. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(5): 1124–1135
4. Mulligan PR, Prajapati HJ, Martin LG, Patel TH. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol.* 2014;87(1035):20130392
5. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol.* 1997;13:375–423
6. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol.* 1997;24(11):701–710
7. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations.* Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2007
8. Virchow R. *Angioma in die Krankhaften Geschwülste.* Berlin, Germany: Hirshwald; 1863:306–425
9. Wegener G. Ueber Lymphangiome. *Arch Klin Chir.* 1877;20:641–707
10. Mulliken JB, Young AE. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations.* Philadelphia, PA: Saunders; 1988
11. Sanguenza OP, Kasper RC, LeBoit P, et al. Vascular tumors. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A, eds. *Pathology and Genetics of Skin Tumors: World Health Organization Classification of Tumours.* Lyon, France: IARC Press; 2006: 233–246
12. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone.* Lyon, France: IARC Press; 2013
13. Calonje JE. Hemangiomas. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone.* Lyon, France: IARC Press; 2013:138–140
14. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(3): 412–422
15. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, et al. Diagnosis and treatment of venous malformations consensus document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int Angiol.* 2015; 34(2):97–144
16. Godfraind C, Calicchio ML, Kozakewich H. Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway. *Mod Pathol.* 2013;26(2): 247–255
17. Battocchio S, Facchetti F, Brisigotti M. Spindle cell haemangioendothelioma: further evidence against its proposed neoplastic nature. *Histopathology.* 1993; 22(3):296–298
18. Sun ZJ, Zhang L, Zhang WF, Liu B, Li ZB, Zhao YF. A possible hypoxia-induced endothelial proliferation in the pathogenesis of epithelioid hemangioma. *Med Hypotheses.* 2006;67(5):1133–1135
19. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(4):523–549; quiz 549–552
20. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(6):887–919; quiz 920–882
21. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(2 pt 1): 143–175; quiz 176–148

22. North PE, Waner M, Buckmiller L, James CA, Mihm MC Jr. Vascular tumors of infancy and childhood: beyond capillary hemangioma. *Cardiovasc Pathol*. 2006;15 (6):303–317
23. Wassef M, Hunt SJ, Santa Cruz DJ, Barnhill RL. Vascular tumors and vascular malformations. In: Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW, eds. *Dermatopathology*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010:802–856
24. Kozakewich HPW, Mulliken JB. Histopathology of vascular malformations. In: Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, eds. *Mulliken & Young's Vascular Anomalies, Hemangiomas and Malformations*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2013: 480–507
25. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2): 168–173
26. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*. 2012;161(2): 240–245
27. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):875–882
28. Waner M, North PE, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MC Jr. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):869–875
29. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol*. 1996;132(3):307–311
30. Metry D, Heyer G, Hess C, et al; PHACE Syndrome Research Conference. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(5):1447–1456
31. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr*. 2010;157(5): 795–801, e791
32. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31(1):11–22
33. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*. 2001; 137(5):559–570
34. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr*. 1996; 128(3):329–335
35. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6(6):495–510
36. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HP, Burrows PE. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(7): 1647–1654
37. Nasser E, Piram M, McCuaig CC, Kokta V, Dubois J, Powell J. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):75–79
38. Baselga E, Cordisco MR, Garzon M, Lee MT, Alomar A, Blei F. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series. *Br J Dermatol*. 2008; 158(6):1363–1370
39. Osio A, Fraitag S, Hadj-Rabia S, Bodemer C, de Prost Y, Hamel-Teillac D. Clinical spectrum of tufted angiomas in childhood: a report of 13 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):758–763
40. Le Huu AR, Jokinen CH, Rubin BP, et al. Expression of prox1, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(11):1563–1573
41. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood: an aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(4):321–328

42. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas. *J Pediatr.* 1997;130(4):631–640
43. Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, Robertson RL, Burrows PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(6):1377–1386
44. Fishman SJ, Young AE. Slow-flow vascular malformations. In: Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, eds. *Mulliken & Young’s Vascular Anomalies, Hemangiomas and Malformations.* 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2013:562–594
45. Vogel SA, Hess CP, Dowd CF, et al. Early versus later presentations of venous malformations: where and why? *Pediatr Dermatol.* 2013;30(5): 534–540
46. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL III, et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell.* 1996;87(7): 1181–1190
47. Soblet J, Limaye N, Uebelhoer M, Boon LM, Vikkula M. Variable somatic TIE2 mutations in half of sporadic venous malformations. *Mol Syndromol.* 2013;4 (4):179–183
48. Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, et al. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations (“glomangiomas”). *Am J Hum Genet.* 2002;70(4):866–874
49. Fischer A, Zalvide J, Faurobert E, Albiges-Rizo C, Tournier-Lasserre E. Cerebral cavernous malformations: from CCM genes to endothelial cell homeostasis. *Trends Mol Med.* 2013; 19(5):302–308
50. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102(3):643–654
51. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med.* 2011;13(7):607–616
52. Revencu N, Boon LM, Mendola A, et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat.* 2013;34(12): 1632–1641
53. Tennant LB, Mulliken JB, Perez-Atayde AR, Kozakewich HP. Verrucous hemangioma revisited. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(3): 208–215
54. Mankani MH, Dufresne CR. Verrucous malformations: their presentation and management. *Ann Plast Surg.* 2000;45(1): 31–36
55. North PE, Kahn T, Cordisco MR, Dadras SS, Detmar M, Frieden IJ. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a newly recognized clinicopathological entity. *Arch Dermatol.* 2004;140(5):599–606
56. Prasad V, Fishman SJ, Mulliken JB, et al. Cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8(4):407–419
57. Rao VK, Weiss SW. Angiomatosis of soft tissue: an analysis of the histologic features and clinical outcome in 51 cases. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(8): 764–771
58. Kurek KC, Howard E, Tennant LB, et al. PTEN hamartoma of soft tissue: a distinctive lesion in PTEN syndromes. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(5):671–687

