

Л. М. Чернуха, О. В. Каширова, Г. Г. Влайков, О. А. Власенко, І. В. Гомоляко

Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМНУ
Київ, Україна

L. M. Chernukha, O. V. Kashyrova, G. G. Vlaykov, O. A. Vlasenko, I. V. Gomolyako

State Institution «O. O. Shalimov National institute of surgery and transplantation» NAMS of Ukraine
Kyiv, Ukraine

АРТЕРІОВЕНОЗНІ ФОРМИ ВРОДЖЕНИХ СУДИННИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ КІНЦІВОК: ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СУЧАСНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПІДХОДІВ

Arteriovenous forms of congenital vascular malformations of extremities: pathogenetic ground for modern approaches in treatment

Резюме

Мета дослідження. Поліпшення результатів лікування хворих з артеріовенозними формами (АВФ) вроджених судинних мальформацій (ВСМ) кінцівок на основі розробки класифікаційної схеми ВСМ та дослідження проліферативної активності патології.

Матеріали та методи. Проаналізовані клінічні дані 155 пацієнтів з АВФ ВСМ кінцівок в строки від 1 місяця до 10 років. Чоловіків було 65 (42%), жінок – 90 (58%), їх співвідношення – 1 : 1,4; середній вік $25,1 \pm 10,4$; дитяча вікова група – 53 (34%). Поділ на клініко-анатомічні форми (11 груп) проведено на основі «робочої» класифікаційної схеми «VASC + T». Дослідження рівня експресії маркерів проліферації VEGF та Ki-67 здійснювали імунопероксидазним методом з додатковим забарвленням гематоксиліном.

Результати та обговорення. Патоморфологічні (66; 45,8%) та імуногістохімічні дослідження (10; 7%) виявили наявність проліферативної активності ангиоматозних тканин і дегенеративних змін у стінках судин, внаслідок вади розвитку та порушень гемодинаміки. При цьому джерелом прогресування АВФ ВСМ є судини мікроциркуляторного русла.

Висновки. Застосування класифікаційної схеми ВСМ та етапного комплексного лікувального підходу у залежності від клініко-анатомічних АВФ ВСМ, призвело до відсутності великих післяопераційних ускладнень. Задовільні віддалені результати досягнуті у 136 (94,4%) пацієнтів.

Abstract

Purpose of the study. Improvement of the results of treatment of patients with arteriovenous forms (AVF) of congenital vascular malformations (CVM) of the extremities based on the development of the classification scheme of CVM and the study of proliferative activity of the pathology.

Materials and methods. The clinical data of 155 patients with AVF of CVM of extremities were analyzed in terms of observation from 1 month to 10 years. Patients of sex of men there were 65 (42%), women – 90 (58%), their correlation – 1 : 1,4; the average age was about $25,1 \pm 10,4$, children's age group – 53 (34%). The division into clinical-anatomical forms (11 groups) was carried out on the basis of the «working» classification scheme «VASC + T». Expression proliferation markers VEGF and KI-67 was studied by immunoperoxidase method with additional hematoxylin staining.

Results and discussion. Pathomorphological (66; 45,8%) and immunohistochemical studies (10; 7%) revealed the presence of proliferative activity of angiomatous tissues and degenerative changes in the walls of the vessels both due to developmental defects and disorders of hemodynamics, while the source of progression of the AVF of CVM there are vessels of the microvasculature.

Conclusions. The application of the CVM classification scheme and the step-by-step complex treatment approach, depending on the clinical and anatomical AVF of CVM, led to the absence of major postoperative complications. This tactic made it possible to achieve satisfactory long-term results in 136 (94,4%) cases.

Ключові слова: вроджені судинні мальформації, артеріовенозні форми, проліферативна активність, класифікація, комплексне лікування.

Keywords: congenital vascular malformation, arteriovenous forms, proliferative activity, classification, complex treatment.

ВСТУП

Вроджені артеріовенозні мальформації (АВМ) або ангіодисплазії кінцівок – важке захворювання периферичного кровообігу, що виникає в процесі ембріогенезу судин і характеризується наявністю патологічних сполучень між артеріями і венами. Загальною гемодинамічною ознакою їх є шунтування артеріальної крові відразу у вени, минаючи капілярну мережу. Клінічно це проявляється гіпертрофією тканин і гемангіектазіями. При АВМ в дистальних відділах кінцівки з'являються ознаки хронічної судинної недостатності, пов'язаної з розвитком венозної гіпертензії, недостатністю клапанного апарату глибоких та поверхневих вен та порушенням мікроциркуляції в м'яких тканинах, що проявляється трофічними розладами та трофічними виразками [1–8]. Найбільш значущі порушення відбуваються в зоні мікроциркуляторного русла, де реалізується транспортна функція судин та забезпечується транскapілярний обмін. Ішемічні зміни в дистальних відділах кінцівок виникають в результаті «синдрому обкрадання», внаслідок чого кров в значно менших кількостях надходить в дистальні сегменти кінцівки [1–3]. АВМ – вроджена вада розвитку і найчастіше проявляється в дитячому, підлітковому, а також молодому працездатному віці; звідси очевидна і соціальна значимість цієї проблеми. Актуальність вивчення даної патології обумовлена, перш за все, труднощами ранньої діагностики хворих на АВМ, оскільки лише у 30% дітей цей діагноз верифікується на першому році життя [2, 8, 9, 12]. Частота народження дітей з АВМ в загальній популяції становить від 1,5% до 10%, при цьому, у 53,2% дітей з ВСМ захворювання виявляється з народження, а до 7 років – у 86,8% [2, 8, 9, 12, 16, 17, 18]. Питомо вага АВФ ВСМ становить від 36% до 43,3% [2].

Вроджені судинні мальформації (ВСМ) тривалий час залишалися загадкою медицини, через широке різноманіття клінічних проявів, непередбачуваного перебігу, нестійкого ефекту при лікуванні ВСМ і високої частоти рецидиву [1–9, 11, 18–22]. Генетичні дослідження в цій області виявили генетичні дефекти, які є причиною важких спадкових форм ВСМ та поєднаних синдромів, що передаються за аутосомно-домінантним типом, що проявляють патогенез спорадичних порушень. У свою чергу, молекулярні дослідження стверджують, що ВСМ викликані дисфункціональною передачею сигналів, які регулюють проліферацію та апоптоз, диференціювання, дозрівання та адгезію клітин судин [2, 16, 17]. Прогресія відбувається під дією різних стимулів, таких, як вагітність або пубертатний період (зміна гормонального фону),

травма (біопсія, проксимальне лігування судин в зоні ВСМ або некоректне хірургічне висічення). Експансія спостерігається протягом дитинства – у 17%, в підлітковому віці – у 34%, в дорослому віці – у 24,5%, при вагітності – у 24,5% [1, 2, 9, 10].

Результати лікування часто були вкрай невдалими, як правило, через нерозуміння комплексної природи ВСМ та сверхагресивного, виключно хірургічного, підходу [1–4; 6, 7, 9–11; 20–22]. Тяжкість клінічних проявів, значні функціональні та косметичні порушення, рання інвалідизація хворих роблять проблему лікування артеріовенозних форм ВСМ різної локалізації актуальною і потребують поглибленого її вивчення. Основні помилки в діагностиці та неправильній тактиці лікування пацієнтів з АВФ ВСМ пов'язані переважно з недостатньою обізнаністю практикуючих судинних хірургів до даної патології.

І, хоча за останні роки у вивченні ВСМ намітився певний прогрес, до останнього часу залишається чимало незрозумілих питань, що стосуються діагностики та лікування ВСМ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Поліпшити результати лікування хворих з АВФ ВСМ кінцівок, на основі розробки класифікаційної схеми ВСМ та дослідження проліферативної активності патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2005–2017 роки у відділі хірургії магістральних судин ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМНУ обстежено 155 пацієнтів з АВФ ВСМ. Всі дослідження та аналізи проводилися в атестованій лабораторії (атестат № ПТ-110/15 від 30.03.2015) та в ліцензованому інституті (акредитаційний сертифікат серія МЗ № 012489 від 18.06.2015 р. МОЗ України).

Пацієнтів чоловічої статі було 65 (42%), жіночого – 90 (58%), їх співвідношення – 1 : 1,4. Переважали молоді пацієнти: середній вік на момент першої госпіталізації складав $25,1 \pm 10,4$ років, дитяча вікова група (до 18 років) – 53 (34%).

Алгоритм обстеження пацієнтів включав: клінічний огляд, кольорове дуплексне ангіосканування, ультразвукову доплерографію, артеріографію, флебографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) та МРТ з ангіографією, дослідження кісток, загальноклінічні методи (лабораторні, електрокардіографія, ехокардіографія).

Після клінічного огляду виконували дослідження регіонарної гемодинаміки за допомогою ультразвукових методів, що дозволило

вже на початковому етапі діагностики диференціювати наявність макро- або мікрофістул, потім проводили дослідження системної гемодинаміки, після чого за допомогою інвазивних променевих методів деталізували клініко-анатомічну форму АВМ (макро- або мікрофістульозна); уточнювали переважаючий ембріональний компонент – стовбура форма (СФ) або екстрастовбура форма (ЕСФ).

Аналіз клінічного матеріалу розглянуто в залежності від клініко-анатомічних форм АВМ, підрозділ пацієнтів на групи за клініко-анатомічними формами здійснювали на основі розробленої «робочої» класифікаційної схеми «VASC + T» [1, 2, 13–15; 18–20].

Запропонована класифікація включає розділи, що дозволяють не тільки визначити форму ВСМ, поширеність захворювання, але і ступінь клінічних порушень, наявність ускладнень із зазначенням показань до оперативного лікування. Врахована можливість диференційної діагностики з вродженими судинними пухлинами, що в подальшому дозволяє уникнути фатальних помилок вже на етапі діагностики (табл. 1).

Відмінністю розробленої класифікаційної схеми є підрозділ на поєднані макро-, мікрофістульозні форми; поєднані СФ та ЕСФ. Зазначені впровадження є важливим в плані формування індивідуального плану лікування пацієнтів з АВФ ВСМ.

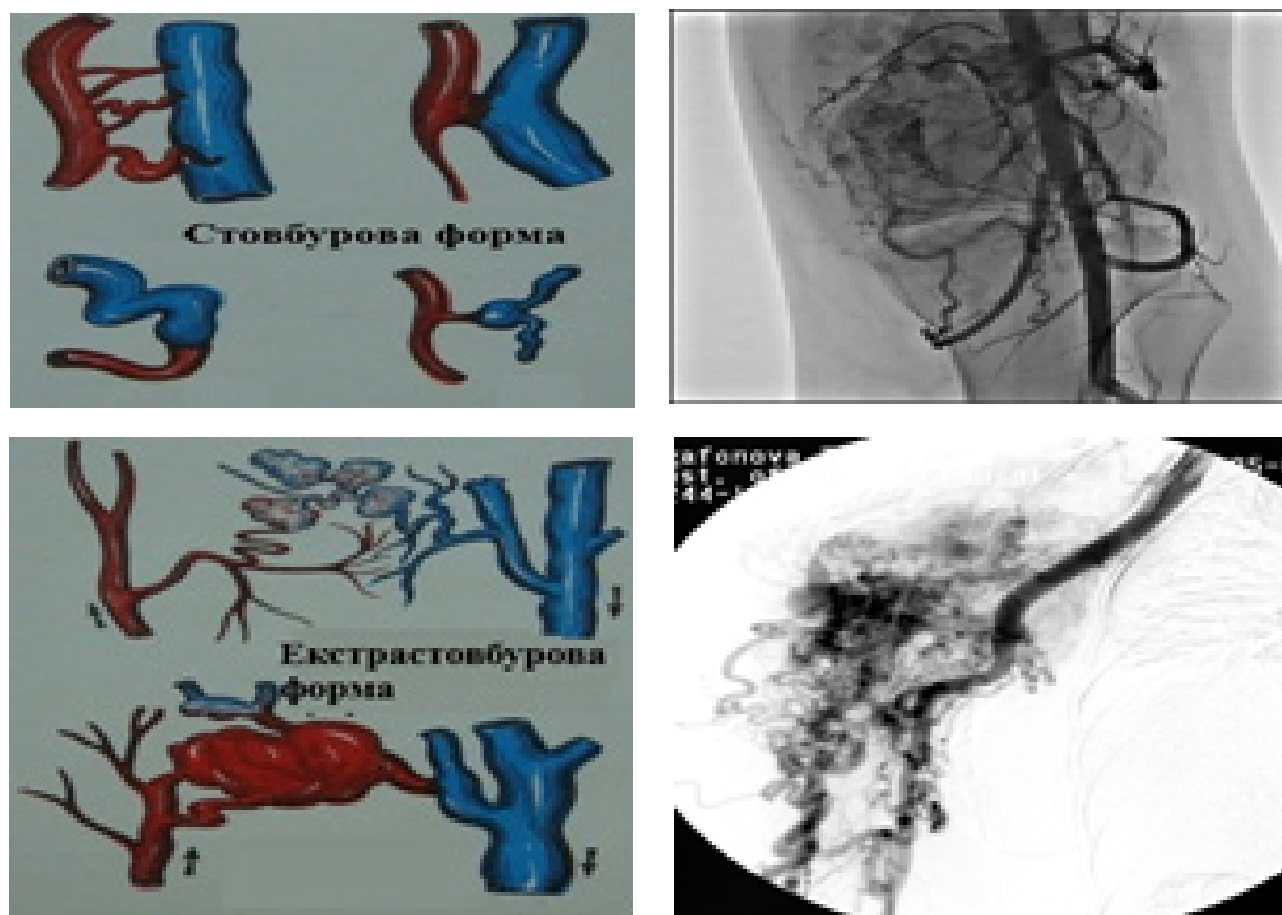


Рис. 1. Клініко-анатомічні форми АВМ: а) Схема СФ [10]; б) ангиограмма пацієнтки з АВФ ВСМ зони колінного суглобу, СФ, група II; в) Схема ЕСФ [10]; г) ангиограмма пацієнтки з АВФ ВСМ зони плечового поясу, СФ та ЕСФ, група III

До змішаних (комбінованих) форм віднесені ВСМ з поєднанням венозної вади та одиничних мікрофістул. За поширеністю переважали дифузні форми – 113 пацієнтів (72,9%), з ураженням нижніх кінцівок – 98 (63%), а серед макрофістульозних АВФ ВСМ – пацієнти з групи III (12; 46%) (табл. 2).

Вивчення функціонального стану артеріальної та венозної гемодинаміки проводили на різних етапах лікування пацієнтів з метою контролю та планування наступного етапу.

Проліферативну активність видалених ангиоматозних тканин досліджували за допомогою патоморфологічного та імуногістохімічного методів з метою обґрунтування патогенетичного підходу до лікування. Патоморфологічне дослідження проводили за стандартною схемою (66; 45,8%). Імуногістохімічні дослідження експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та основного маркера проліферації Ki-67 проводили імунопероксидазним методом з додатковим забарвленням гематоксиліном (10; 7%).

Класифікаційна схема ВСМ «VASC + T»

I	Судинний дефект ВСМ	Артеріальні (AM)	
		Венозні (VM)	
		Артеріовенозні (AVM):	Макрофістульозні (з переважанням макрофістул)
			Мікрофістульозні (з переважанням мікрофістул)
		Лімфатичні (LM)	
		Капілярні (CM)	«Винні плями»
			Телеангіоектазії; Ангіокератоми
Комбіновані (змішані)			
II	Анатомічний дефект ВСМ	Стовбурові форми	Обструкція або звуження
			Аплазія, гіпоплазія, гіперплазія
			Обструкція внаслідок атрезії або мембранної оклюзії
			Стеноз внаслідок коарктації, шпори або мембрани
		Дилатація: локалізована (аневризма), дифузна (ектазія)	
		Екстрастовбурові форми	Дифузна, інфільтративна, обмежена, локалізована
Поєднані форми (стовбурові, екстрастовбурові)	З переважанням стовбурового компоненту		
		З переважанням екстрастовбурового компоненту	
III	Локалізація дефекта	Локалізовані	В межах однієї анатомічної області
		Дифузні	В межах двох і більше анатомічних областей
		Множинні	На різних віддалених ділянках
IV	Ускладнення	Хронічна артеріальна недостатність (ХАН)	Стадії I–IV (по Фонтейну-Покровському);
		Хронічна венозна недостатність	Клінічний клас 0–VI (CEAP)
		Хронічна лімфатична недостатність	
		Ускладнення, які є абсолютними показаннями до оперативного втручання	Кровотеча
			Виражений больовий синдром в кінцівці
			Прогресуюча серцева недостатність, порушення центральної гемодинаміки
Вторинні ускладнення хронічної венозної гіпертензії (клінічний клас XBN 3 IV – CVI по CEAP)			
Ураження, що локалізуються у загрозливих життю або кінцівці областях			
Ураження, що загрожують життєво важливих функцій (зір, слух, ковтання або дихання)			
V	Вроджені судинні пухлини	Інфантильні гемангіоми	
		Вроджені гемангіоми	
		Швидко інволютивна вроджена гемангіома (RICH)	
		Неінволютивна вроджена гемангіома (NICH)	
		Ворсинкувата ангиома (+/- синдром Kasabach-Merritt)	
		Капошіподібна гемангіоендотеліома (+/- синдром Kasabach-Merritt);	
		Веретеноподібноклітинна гемангіоендотеліома	
		Інші, рідкісні гемангіоендотеліоми (наприклад, епітеліоїдна, змішана, сітьовидна, поліморфна, пухлина Dabska, лімфангіоендотеліоматоз);	
		Шкірні придбані судинні новоутворення (піогенна гранульома, цитоподібна гемангіома, клубочкова гемангіома, мікрвенулярна гемангіома і т.п.)	

Розподіл пацієнтів з АВФ ВСМ по групах

МАКРОФІСТУЛЬОЗНІ (N=56)						
Дифузні			Локалізовані			
I СФ	Поєднані		IV ЕСФ	V СФ	VI (поєднані) СФ + ЕСФ	VII ЕСФ
	II Переважання СФ	III Переважання ЕСФ				
Кількість						
6 (23%)	4 (15,4%)	12 (46%)	4 (15,4%)	7 (12,5%)	9 (16%)	14 (25%)
МІКРОФІСТУЛЬОЗНІ (N=54)			ЗМІШАНІ (КОМБІНОВАНІ) (N=45)			
VIII Дифузні		IX Локалізовані	X Дифузні		XI Локалізовані	
Кількість						
49 (91%)		5 (9%)	37 (82,2%)		8 (17,8%)	

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Патоморфологічні дослідження, проведені у оперованих, виявили наявність проліферативної активності ангиоматозних тканин ВСМ, та дегенеративних змін стінок ангиодиспластичних судин як за рахунок вади розвитку, так і внаслідок патологічних порушень гемодинаміки і гіпоксії.

Слід зазначити, що ЕСФ ВСМ – це фрагменти ембріональної тканини, утворені на ранній стадії розвитку судинної тканини (ретикюлярна або сіткоподібна стадія, приблизно 48 день людського ембріогенезу). Блок розвитку настає перед тим, як формуються основні судинні стовбури. Ці аномалії зберігають їх унікальні ембріональні властивості мезенхімальних клітин і здатність до проліферації під дією стимулюючих (в тому числі гормональних) факторів [1, 2, 10, 16, 17].

У свою чергу, СФ ВСМ є результатом блоку розвитку, що відбувається після закінчення ретикюлярної стадії ембріонального розвитку, отже, СФ не мають ембріональних характеристик мезенхімальних клітин, які спо-

стерігаються при ЕСФ [2, 10, 16]. Ці аномалії недовго зберігають загрозливу еволюційну здатність до проліферації і призводять до гемодинамічних наслідків з причин неспроможності клапанів, обструкції (атрезії, гіпоплазії) або дилатації (формування аневризм) (рис. 2, 3, 4, 5).

Встановлено, що мікрофістули є невід'ємним компонентом всіх АВФ ВСМ, а джерелом прогресування є саме судини мікроциркуляторного русла, у зв'язку з наявністю в них найбільш виражених ознаки проліферації за даними експресії маркерів проліферації VEGF та Ki-67 (рис. 2).

В стінці великих судин визначалися активні компенсаторно-приспосувальні процеси на тлі гемодинамічних порушень і гіпоксії у вигляді осередкової гіперплазії інтими з проліферацією гладком'язових клітин, утворення на внутрішній поверхні пухкої миксоматозної набряклої тканини (30%), що нагадує активну мезенхіму та займає до 70–80% від всієї товщини стінки судини; розшарування стінки судини і утворення поліморфних ангиоматозних структур; склеротичні зміни, схожість з будовою стінки великих вен (рис. 3).

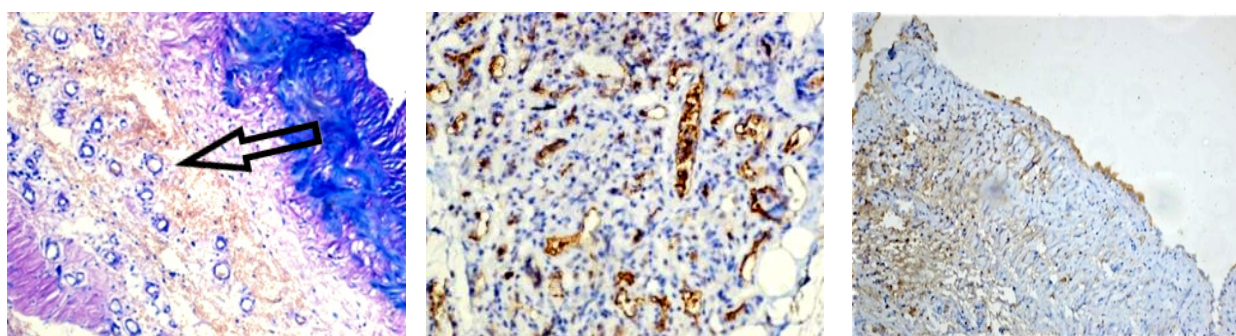


Рис. 2. Фрагменти судин АВМ: а) виражена проліферація капілярів і ділянки геморагічного просочування в стінці судини; забарвлення Азур II-еозином, збільшення 10×10 ; б) висока експресія Ki-67 в ендотелії судин малого калібру і капілярів, збільшення 10×40 ; в) помірна експресія VEGF в ендотелії крупних судин і в ендотелії капілярів і синусоїдів, що інфільтрують стінку судини; збільшення 10×40

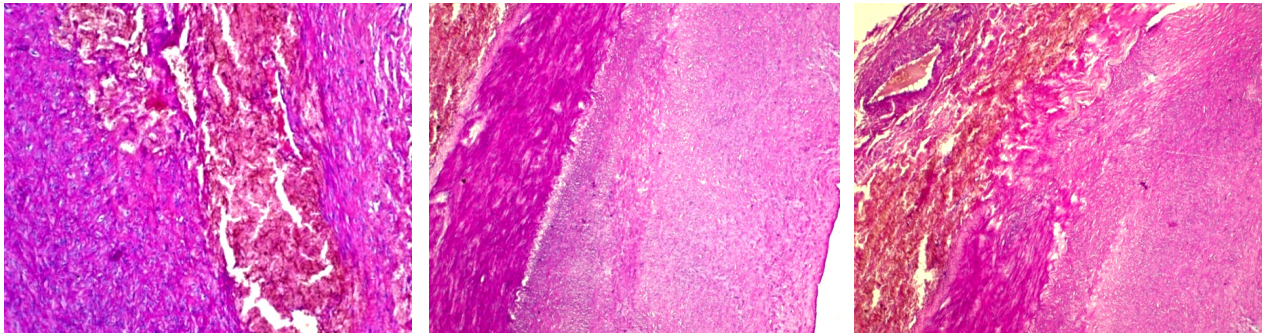


Рис. 3. Фрагменти стінки судин АВМ: а) ангиоматозних структури, геморагічна просочення і часткове розшарування стінки великої судини, фарбування – ШИК-реакція, збільшення 10×20 ; б) різка гіперплазія інтими, фарбування – ШИК-реакція; збільшення 10×10 ; в) недорозвинена середня оболонка, гіперплазія інтими, ангиоматоз зовнішньої оболонки; фарбування – ШИК-реакція; збільшення 10×20

Судини середнього діаметру головним чином представлені судинами венозного типу з ознаками осередкової проліферації, дистрофії і розша-

рування стінки; судини малого калібру і капіляри мали неоднакову будову з ознаками гіпоксії та неангіогенезу (рис. 4).

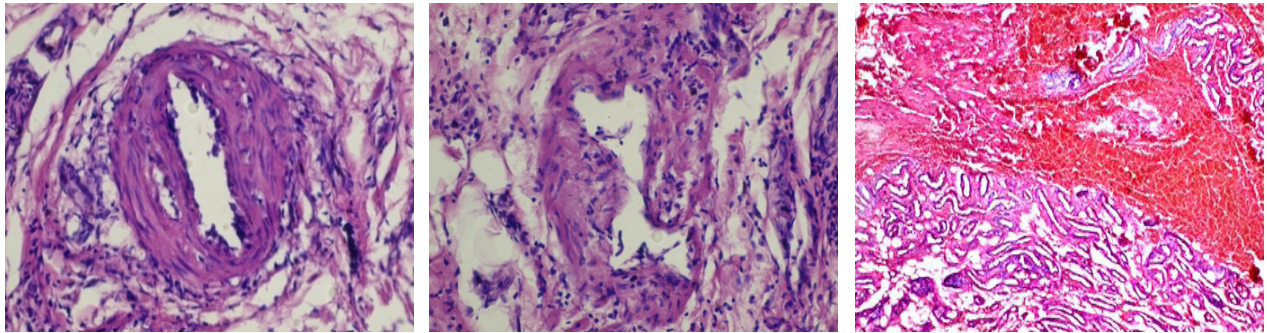


Рис. 4. Фрагменти стінки судин АВФ ВСМ (різновиди судинних венозних утворень): а) щілиноподібна судинна стінка складається з гладких м'язових волокон, ділянки дистрофії і розшарування; б) деформоване венозне судинне утворення, недорозвинений шунт з ділянками дистрофії гладких м'язових клітин, фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення 10×4 ; в) скупчення патологічних щілиноподібних капілярів і «озер» крові в області розташування АВМ, фарбування гематоксиліном-еозином; збільшення 10×10

Лікувальна стратегія при АВФ ВСМ полягала в такому:

1. Індивідуальний етапний підхід з урахуванням клініко-анатомічної форми АВМ, який полягав у використанні ендоваскулярних методик (суперселективна емболізація першим етапом) в поєднанні з хірургічними та мініінвазивними методиками (емболізаційними, ендовенозними); що дозволило підвищити радикальність при мі-

німальній інвазивності (362, 100%);

2. Корекція АВ шунтування: магістралізація кровотоку в судинному сегменті (всього – 234; 64,6%); скелетизація судин з інтраопераційною емболізацією, резекція і протезування при наявності артеріальних аневризм при СФ; висічення ангиоматозних тканин, прошивання м'язів при ЕСФ; інтраопераційна емболізація артеріовенозних гілок, ампутації (5; 1,4%), реампутації (2; 0,6%) (рис. 5).

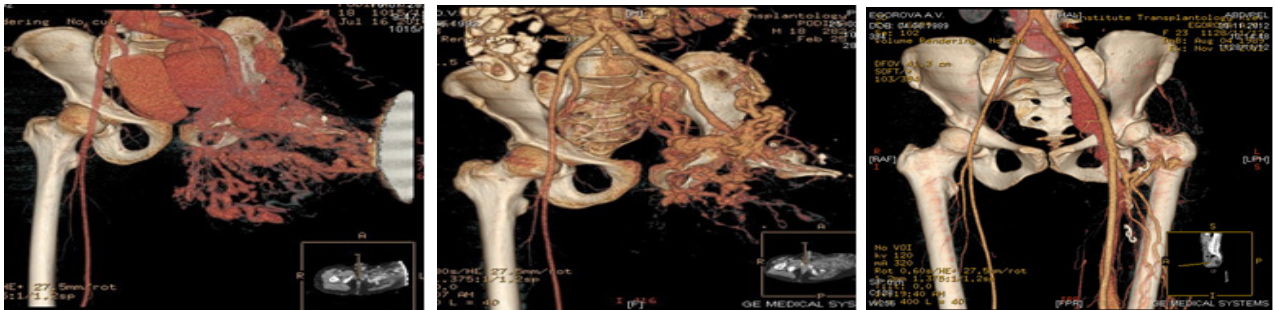


Рис. 5. МСКТ-ангіографія пацієнтів з АВФ ВСМ на черговому етапі комплексного лікування: а) дані пацієнта з групи III, стан після комбінованого лікування, до етапу реконструктивної операції; б) той же пацієнт, стан після реконструктивної операції (резекція аневризми загальної і зовнішньої клубової артерій зліва, протезування експлантатом, ушивання аневризми загальної клубової вени); в) дані пацієнтки з групи I

3. Корекція венозної гіпертензії у глибокій і/або поверхневій венозній системі – 111 (30,7%); у глибокій венозній системі виконували резекція, протезування або пластику аневризм; резекція задніх великоомілкових вен, профунди́зація підшкірної венозної магістралі (11; 3%); у поверхневій венозній системі здійснювали корегуючу флектомію в поєднанні з ендovasкулярними, ендовенозними та емболізаційними методиками і еластичною компресією (100; 27,6%);

4. Усунення косметичних дефектів – (17; 4,7%): пластичні етапи в поєднанні з емболізаційними

методиками та склеротерапією.

У випадку рентгенендоваскулярної оклюзії патоморфологічні дослідження тканин АВМ показали наявність в просвіті судин фрагментів емболізуючого матеріалу та розростання грануляційної тканини з різним ступенем дозрівання та фіброзу. При цьому діаметр судини зменшується, стінка склерозується. Також склерозуються навколишні тканини, в результаті чого утворюється досить значна ділянка склерозу і фіброзу, але прилеглі до зони склерозування неемболізовані ангіодиспластичні судинні просвіти залишаються неушкодженими (рис. 6).

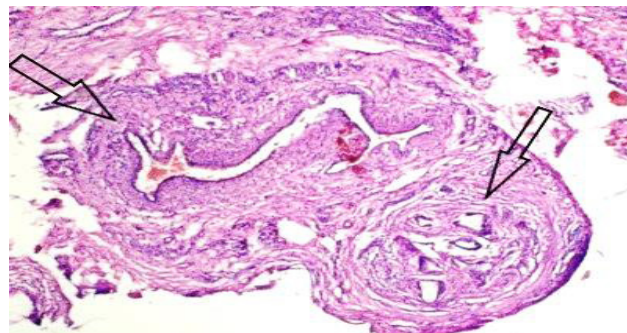
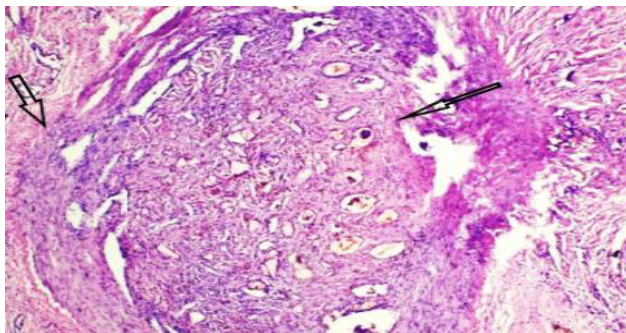


Рис. 6. Фрагменти стінки судин АВМ: а) облітерація просвіту судини, навкруги дозріваюча грануляційна тканина, звуження просвіту, залишки емболізуючого матеріалу; фарбування гематоксиліном-еозином; збільшення 10×4 , 10×10 ; б) деформація просвіту і склероз стінки судини поруч з емболізованою судиною; фарбування гематоксиліном-еозином; збільшення 10×4

Застосування етапного комплексного підходу призвело до відсутності великих післяопераційних ускладнень.

Період спостереження склав від 1 місяця до 10 років, безпосередні результати лікування оцінювали в терміни до 6 місяців, віддалені у строки 6 місяців і більше (в середньому до 2-х років). Для оцінки критеріїв результату використана система, в основу якої покладено клінічні дані і результати кольорового дуплексного сканування. При всіх АВФ ВСМ переважав задовільний результат лікування, ознаками якого були зникнення больового синдрому, зменшення набряку, поліпшення показників гемодинаміки, за даними дуплексного сканування.

Хороші віддалені результати лікування отримані тільки в групах локалізованих макрофістульозних форм – 3 (2,1%) пацієнтів, що пов'язано з можливістю їх радикального лікування. Задовільні віддалені результати лікування – у 136 (94,4%) при всіх формах АВМ кінцівок. Незадовільні віддалені результати лікування склали 5 (3,47%) спостережень при

дифузних макрофістульозних АВФ ВСМ, що перш за все пов'язано з особливостями гемодинаміки та вираженою проліферативною активністю в групах з наявністю екстрастовбурового компонента.

ВИСНОВКИ

1. Патоморфологічні (66; 45,8%) та імуногістохімічні дослідження (10; 7%), виявили наявність проліферативної активності ангіоматозних тканин та дегенеративних змін стінок ангіодиспластичних судин, як за рахунок вади розвитку, так і внаслідок патологічних порушень гемодинаміки, при цьому джерелом прогресування АВФ ВСМ є судини мікроциркуляторного русла (капіляри).

2. Розроблені класифікаційна схема ВСМ та стратегії лікування АВФ ВСМ кінцівок забезпечують диференційований індивідуальний підхід з урахуванням клініко-анатомічних форм захворювання, що поєднує використання емболізаційних, ендовенозних, та хірургічних методик; з досягненням задовільних віддалених результатів лікування у 136 (94,4%) пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chernikha L, Kashyrova O, Vlaykov G. et al. The main aspects of diagnostics and treatment of diffuse arteriovenous forms of congenital vascular

malformations of extremities with the presence of microfistulas. Acta Phlebologica. 2018. 19 (2): 49–55. DOI: 10.23736/S1593-232X.18.00418-6.

2. Dan VN, Sapelkin SV. Angiodysplazii (vrozdenne poroki razvitiya sosudov). Moscow: Verdana; 2008: 1–199, (in Russian).
3. Clemens RK, Pfammatter T, Meier TO. Et al. Combined and complex vascular malformations. *Vasa*. 2014; 44 (2): 92–105. DOI: 10.1024/0301-1526/a000414.
4. Banzic I, Brankovic M, Maksimović Ž. et al. Parkes Weber syndrome-Diagnostic and management paradigms: A systematic review. *Phlebology*. 2017; 32 (6): 371–383. DOI: 10.1177/0268355516664212.
5. Boon LM1, Ballieux F, Vikkula M. Pathogenesis of vascular anomalies. *Clin Plast Surg*. 2011; 38 (1): 7–19. DOI: 10.1016/j.cps.2010.08.012.
6. 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): 20132392. DOI: 10.1259/bjr.20130392.
7. Cox JA, Bartlett E, Lee EI. Vascular malformations: a review. *Semin Plast Surg*. 2014; 28 (2): 58–63. DOI: 10.1055/s-0034-1376263.
8. Duffy K. Genetics and syndromes associated with vascular malformations. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57 (5): 1111–20. DOI: 10.1016/j.pcl.2010.07.001.
9. Butorin SP, Popov VA, Kryzhanovsky SG, Yanitskaya MYu. Congenital angiodysplasia of extremities in children and adolescents of Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka*. 2005; 9: 36–40.
10. Petrovskiy BV, Milonov OB. Chirurgiya aneurizm periphericheskikh sosudov. *Medicina*; 1970: 1–198, (in Russian).
11. Colletti G, Valassina D, Bertossi D. et al. Contemporary management of vascular malformations. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72 (3): 510–528. DOI: 10.1016/j.joms.2013.08.008.
12. Pahl KS., Kim K, Sams S. et al. Inconsistency in Classifying Vascular Anomalies: What's in a name? *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: 3. DOI: 10.1002/pbc.26836.
13. Lee BB. Changing Concept on Vascular Malformation: No Longer Enigma. *Ann. Vasc. Dis*. 2008; 1(1): 11–19. DOI: 10.3400/AVD.AVDSC00207.
14. Wassef M, Blei F, Adams D. ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015; 136 (1): e203–214. DOI: 10.1542/peds.2014-3673.
15. Revencu N, Boon LM, Mendola A, Cordisco MR. et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat*. 2013; 34 (12): 1632–1641. DOI: 10.1002/humu.22431.
16. Garzon MC, Weitz N, Powell J. Vascular anomalies: differential diagnosis and mimickers. *Semin Cutan Med Surg*. 2016; 35 (3): 170-176. DOI: 10.12788/j.sder.2016.052.
17. Noshier JL, Murillo PG, Liszewski M. et al. World J Radiol. Vascular anomalies: A pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment. 2014; 286 (9): 677–692. DOI: 10.4329/wjr.v6.i9.677.
18. Yakes WF. Yakes' AVM classification system. *Journal of Vascular and Interventional Radioigy*. 2015; 26, Iss. 2, Supplement, Page S224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.12.596>.
19. Kapadia SR, Vijay M Thakore VM, Patel HM. Vascular malformations: An update on classification, clinical features, and management principles. *Indian J of Vasc Endovasc Surg*. 2017; 4, iss. 4: 152–162. DOI:10.4103/ijves.ijves_57_17.
20. Guillet A, Connault J, Perrot P. et al. Early symptoms and long-term clinical outcomes of distal limb's cutaneous arterio-venous malformations: a retrospective multicentre study of 19 adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 (1): 36–40. DOI: 10.1111/jdv.12961.
21. Madani H, Farrant J, Chhaya N. et al. Peripheral limb vascular malformations: an update of appropriate imaging and treatment options of a challenging condition. *Br J Radiol*. 2015; 88 (1047): 20140406. DOI: 10.1259/bjr.20140406.

Стаття надійшла до редакції 24.01.2019