

# СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ РІЗНИХ ВИДІВ ТА ФОРМ ВРОДЖЕНИХ СУДИННИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ

І.В. АЛЬТМАН

ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України»,  
м. Київ

**\*Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

\*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

\*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

**\*No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

\*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

\*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

**\*Date of submission — 01.11.18**

\*Дата подачі рукопису — 01.11.18

\*Дата подачі рукописи — 01.11.18

**\*Date of acceptance — 14.11.18**

\*Дата ухвалення — 14.11.18

\*Дата одобрения к печати — 14.11.18

**Мета роботи** — вивчити сучасний стан проблеми етіології, патогенезу, діагностики та лікування вроджених судинних мальформацій різних видів та локалізації.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз 21 джерела науково-медичної літератури з питань етіології та патогенезу вроджені аномалії розвитку судинної системи за останні 20 років. Розглянуто теорію порушення ембріонального ангиогенезу як причини виникнення судинних мальформацій. Систематизовано останні дані досліджень генетичних, молекулярних і клітинних механізмів розвитку вроджених вад судин. Проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження 319 пацієнтів з гемангіомами та вродженими судинними мальформаціями з локалізацією в ділянці голови, кінцівок, тулуба, внутрішніх органів.

**Результати.** Встановлено частку видів судинної мальформації в загальній структурі вроджених аномалій судин та їх поширеність залежно від локалізації. За сучасними даними, причиною виникнення вроджених вад судин є порушення формування та диференціювання судинної системи зародка внаслідок локальних клітинних мутацій генів, відповідальних за регуляцію ембріонального ангиогенезу.

**Висновки.** Виникнення, розвиток і остаточне формування судинної системи ембріону є складним тривалим процесом, який регулюється за рахунок механізмів взаємодії біологічно активних речовин, котрі стимулюють та пригнічують ангиогенез. Строки запуску, послідовність проходження етапів ангиогенезу і гуморальна регуляція цієї складної системи мають чітке генетичне кодування. Складний характер ембріогенезу та гістогенезу артерій і вен, а

також мікроциркуляторного руслу створює передумови для відхилень під час ембріонального ангиогенезу. Цим пояснюється різноманіття видів та форм судинних аномалій.

**Ключові слова:** судинна мальформація; капілярна мальформація; артеріальна мальформація; венозна мальформація; артеріовенозна мальформація; ангиогенез.

DOI 10.26683/2304-9359-2018-4(26)-14-26

### Перелік скорочень

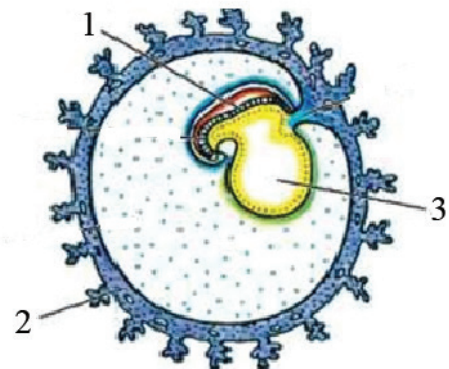
АВМ	Артеріовенозна мальформація
ВМ	Венозна мальформація
КМ	Капілярна мальформація
СМ	Судинна мальформація

Під судинними мальформаціями (СМ) розуміють вроджені аномалії розвитку судинної системи, які виникають унаслідок порушень ембріонального ангиогенезу, виявляються гіперплазією, гіпоплазією, аплазією артерій, вен, капілярів і лімфатичних судин, артеріовенозних шунтів та призводять до розвитку різних порушень регіонарного кровообігу. Види, форми та клінічні вияви судинних мальформацій різноманітні — від безсимптомних судинних плям на шкірі до тяжких каліцтв, трофічних розладів, серцево-судинної недостатності, порушення функції органа або кінцівки [1]. Більшість мальформацій мають вроджений характер [2], тому етіологія та патогенез судинних мальформацій пов'язані з порушеннями розвитку судинної системи в ембріональний період. Зрозуміти причини виникнення і формування судинних аномалій неможливо без розуміння того, як виникає та формується судинна система ембріона людини в нормі. Порівнюючи морфологічну структуру судинної системи ембріона на різних стадіях її розвитку з морфологічною структурою судинних мальформацій, можна з'ясувати причину виникнення певного виду або форми судинної аномалії. Нові дані щодо механізмів формування судинної системи ембріона сприяли розумінню механізмів виникнення судин-

них аномалій. Питанням ангиогенезу присвячено багато праць [3–9].

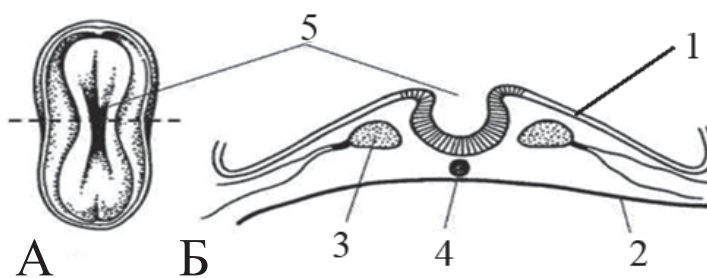
Згідно із останніми даними, процеси виникнення і розвитку судинної системи запускаються на 12–13-ту добу ембріонального розвитку, на етапі завершення гастрюляції і початку нейруляції зародка. Утворення судин починається паралельно в позазародкових органах і тілі ембріона. Перші кровоносні судини утворюються в мезенхімі жовткового мішочка та хоріона з мезодермального шару клітин (рис. 1) [9].

Кровоносні судини в тілі зародка утворюються в мезодермальному шарі клітин ембріона, розташованому з обох боків нервової трубки та паралельно їй (рис. 2).



**Рис. 1.** Місця розвитку перших кровоносних судин у зародка людини (схема): 1 — тіло ембріона; 2 — ворсини хоріона; 3 — жовтковий мішок

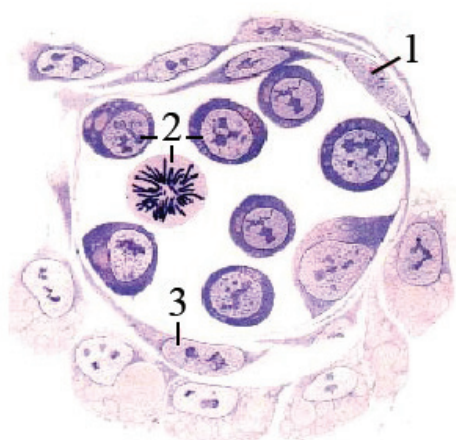
Альтман Ігор Володимирович  
к. мед. н., старший науковий співробітник  
ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної  
нейрорентгенохірургії НАМН України»  
Адреса: 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 32  
Тел. моб.: (050) 358-82-15



**Рис. 2.** Зародок людини в стадії нейруляції: А — вид зі спини; Б — поперечний зріз; 1 — ектодерма; 2 — ентодерма; 3 — мезодерма (місце виникнення перших судин); 4 — хорда; 5 — нервова пластинка та нервовий жолобок

Група клітин мезодерми починає диференціюватися з виникненням ізольованих кластерів клітин (гемангіобластів). Щільні скупчення гемангіобластів у мезенхімі отримали назву кров'яних острівців. Поступово частина мезенхімних клітин по периферії острівців втрачають зв'язок з клітинами, розташованими в центральній частині, стають щільнішими і перетворюються на ендотеліальні клітини первинної кровоносної судини. Клітини центральної частини дають початок першим клітинам крові — еритробластам (рис. 3).

Просвіт первинної судини формується внаслідок розширення міжклітинного простору. Новостворені мікросудини від різних кров'яних острівців починають анастомозувати між собою, що спричиняє формування первинного капілярного сплетіння ембріона.



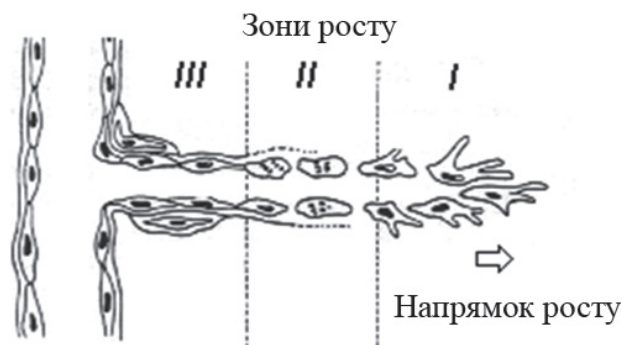
**Рис. 3.** Судинне поле 8-денного зародка кролика: 1 — мезенхіма; 2 — еритробласти; 3 — ендотелій (по А.А. Махітов, 1927)

В кінці 3-го тижня внутрішньоутробного розвитку мікросудини в тілі ембріона анастомозують з мікросудинами позазародкової частини, заповнюються еритробластами із судин жовткового мішка. У капілярному сплетінні зародка виникає циркуляція крові.

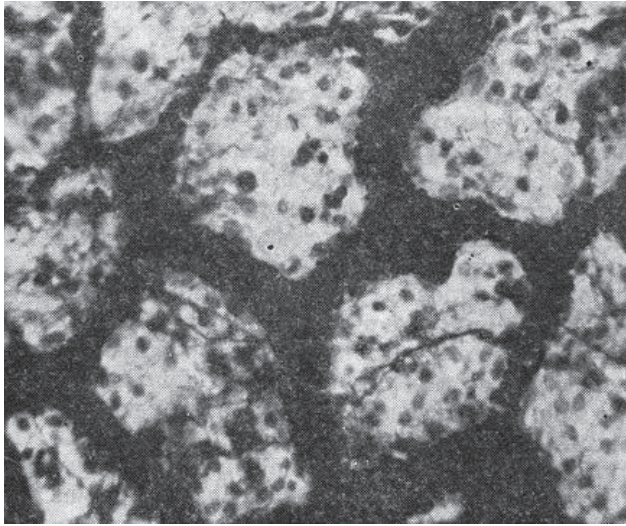
Описаний спосіб утворення кровоносних судин характерний для раннього внутрішньоутробного розвитку і має назву «васкулогенез» (первинне утворення кровоносних судин з інших тканин).

Після того, як утворився ендотелій первинної капілярної мережі, формування нових судин відбувається з наявних судинних структур (ангіогенез).

Васкуляризація тканин ембріона забезпечується завдяки можливості первинних кровоносних судин реагувати на дію чинників ангіогенезу утворенням капілярних відростків. На клітинному рівні формування відростка відбувається у трьох зонах (рис. 4): I — зона міграції клітин ендотелію, II — зона



**Рис. 4.** Схема формування капілярного відростка



*Рис. 5. Первинна капілярна мережа головно-го мозку новонародженої дитини*

проліферації клітин ендотелію, які активно діляться та секретують навколо себе матеріал базальної мембрани, III — зона стабілізації. Ендотеліоцити капілярного відростка починають набувати звичайної для судинної стінки структури.

Утворення нових капілярів шляхом брунькування стає основним шляхом перебудови капілярного русла і васкуляризації нових територій. Процеси васкулогенезу не припиняються, а відбуваються паралельно з ангиогенезом, як при утворенні поза- і внутрішньо-ембріональних кровоносних судин, так і під час органогенезу.

Протягом перших 2–3 тижнів ембріон трансформується із безсудинної структури в організм, в якому кожна тканина забезпечена кровоносними судинами у вигляді примітивного капілярного сплетіння (рис. 5).

Подальшу послідовність формування судинної системи в ембріона можна розділити на три основні стадії:

1) стадія недиференційованого первинного капілярного сплетіння. Судинна система ембріона на цій стадії представлена сплетінням однотипних судин і кавернозних структур. Стінка судин має один шар ендотеліальних клітин з високою мітотичною активністю. Ріст судин має виражений проліферативний характер. Рух крові по судинах здійснюється хаотично, має коливальний характер, без магістральної спрямованості;

2) ретиформна стадія, котра характеризується початком диференціації первинних су-

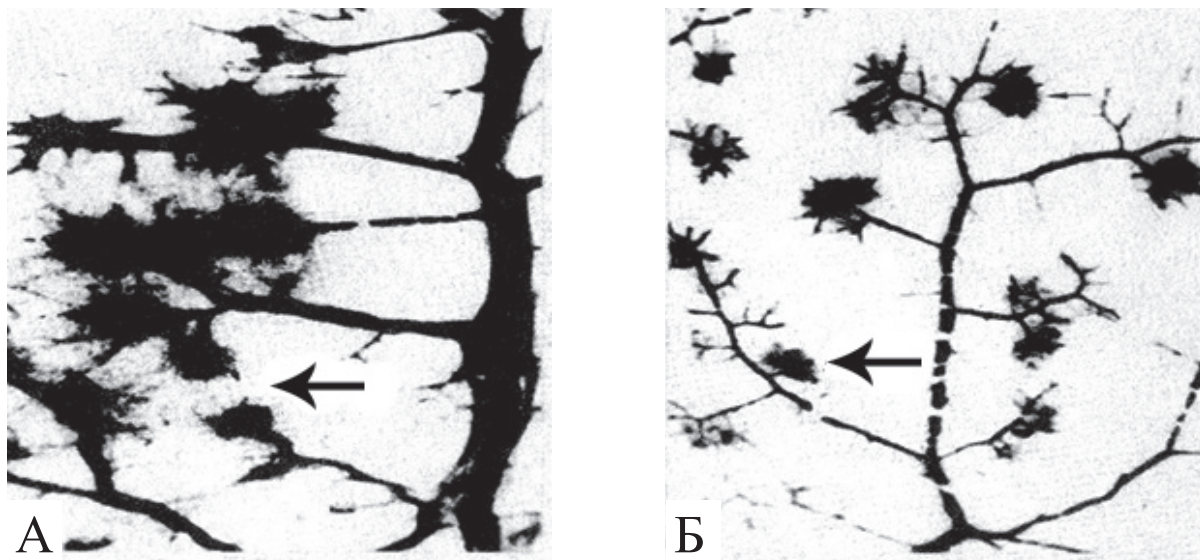
дин в артеріальні та венозні судинні системи. Першою починається диференціація артеріальної системи. У кінці третього тижня серце починає функціонувати. Коливальні пасажі крові змінюються цілеспрямованим її струмом. Унаслідок укрупнення однієї із судин первинної капілярної мережі відбувається переорієнтації в ній кровотоку по відцентровому (від серця) магістральному типу. Ендотеліальні клітини первинного капіляра, котрий перетворюється на артерію, починають виділяти гуморальні чинники, які мобілізують у стінку перицити, гладенькі м'язові клітини, фібробласти, завдяки цьому відбувається розвиток стінок артерії.

Доведене вторинне формування вен порівняно з артеріями. Пояснюється це тим, що створення шляхів відтоку можливе лише при достатньому розвитку системи притоку.

Спочатку система відтоку представлена мережею синусоїдальних каналів, вистелених ендотелієм та поодинокими колагеновими волокнами. Канали широко анастомозують між собою і утворюють розгалужену систему, яка обплітає магістральні артерії. Сформована артерія за допомогою гуморальних чинників індукує утворення поруч магістральної вени. Унаслідок збільшення просвіту одного із каналів поруч з артерією утворюються ізольовані венозні стовбури. Відбувається поступовий розділ первинного судинного сплетіння на артеріальну та венозну складові з одночасною редукцією венозних синусоїдів, котрі оточують артерію.

У дистальному відділі судинні пари (артерія-вена) з'єднуються одна з одною і виникають судинні петлі. На верхівці петлі розташовується скупчення мезенхімальних клітин — своєрідний кров'яний острівець (центр судинного розмноження). Такі центри збільшуються в розмірах за рахунок віялоподібної розбіжності судинних новоутворень. При мікроскопічному перегляді помітно, що кожне судинне утворення являє собою артеріовенозну петлю. Таким чином, верхівка артеріовенозної петлі стає носієм зони росту, що забезпечує як подовження, так і проліферацію судин (рис. 6).

Артеріовенозна петля — третя морфологічна структура після кров'яного острівця та первинної капілярної мережі, за допомогою якої відбувається васкуляризація нових територій у



**Рис. 6.** Розвиток кровоносної мережі великого сальника ембріона людини (14–15-й тиждень розвитку): А — множинні центри розмноження судин (стрілка) у дистальних відділах судинних пар (артерія–вена).  $\times 32$ ; Б — судинні петлі в центрах розмноження (стрілка) чітко візуалізуються у зв'язку з розрідженням у них мезенхімальних клітин.  $\times 16$

тілі ембріона. Деякі автори вважають артеріо-венозну петлю основним структурним елементом, котрий забезпечує формування внутрішньоорганного кровоносного русла [10];

3) стадія місцевого ангиогенезу (14–15-й тиждень розвитку ембріона) — формуванням мікроциркуляторного русла з ранніх елементів крові та мезенхіми і стикування її з артеріальною системою притоку та венною системою відтоку.

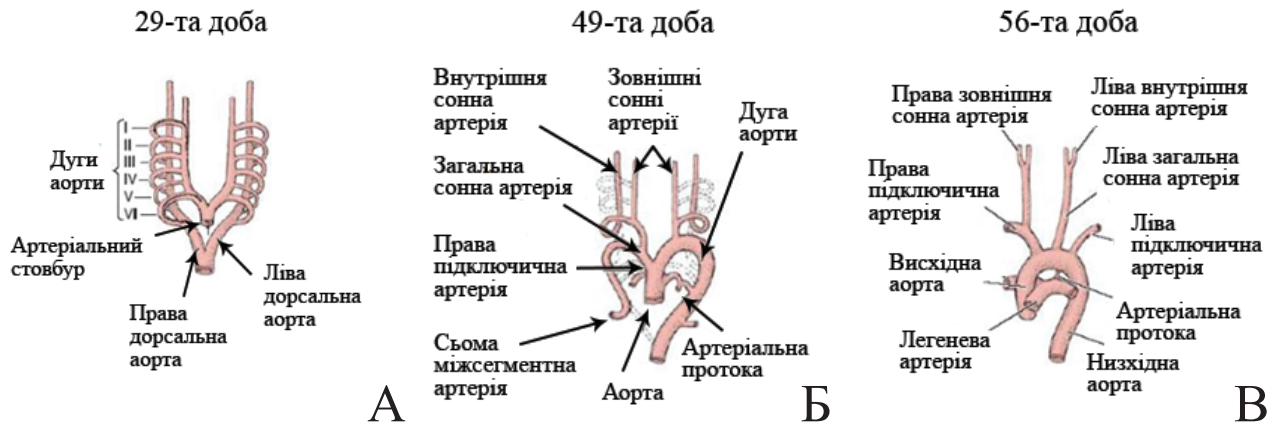
Капілярна система формується за рахунок місцевого васкулогенезу із скупчення кров'яних елементів мезенхіми, від яких розходяться стовпчики еритроцитів, облямовані витягнутими мезенхімальними клітинами — прообразом ендотелію. Зі скупчення елементів крові утворюється густа мережа капілярів. Відбувається диференціювання з провізornoї капілярної мережі спеціалізованих судин мікроциркуляції венулярного і артеріолярного типу, стикування їх з артеріальною і венною системами. Одночасно триває процес розсмоктування надлишкової капілярної мережі. Капілярна система може також формуватися при васкуляризації за рахунок артеріо-венозних петель. Конструювання системи гемомікроциркуляції починається з інтеграції судинних петель між собою. У результаті анастомозування верхівок двох артеріо-венозних петель відбувається утворення судин капілярного типу, так званих з'єднувальних та магістральних капілярів,

останні перетворюються на справжні капіляри, поступово формується капілярна мережа. Пізніше відбувається диференціювання з капілярної мережі спеціалізованих судин мікроциркуляції венулярного і артеріолярного типу.

**Процеси регресу судин під час ембріогенезу.** Протягом усього періоду розвитку судинної системи ембріона паралельно з процесами виникнення, росту і диференціювання кровоносних судин діють механізми регресу та деструкції судинної системи. Однією з причин цього є те, що система кровообігу ембріона значно відрізняється від судинної системи дорослого організму. Це потребує часткової перебудови системи кровообігу ембріона до моменту народження, що неможливо здійснити без регресу частини кровоносних судин. Складну перебудову зазнають магістральні судини, наприклад, артеріальна протока.

Іншою причиною є те, що система кровообігу, котра виникає під час ембріогенезу, повторює еволюційну історію. Спочатку виникають судинні структури, притаманні нижчим формам живих істот, які в подальшому втрачають своє значення і підлягають регресу. Начиним прикладом еволюційного ангиогенезу є формування в ембріона двох пар аорти і 6 пар аортальних дуг (прообразу зябер у риб і земноводних) (рис. 7) [11, 12].

Також складної перебудови зазнає венозна система. На 4-й тиждень розвитку формують-



**Рис. 7.** Дуги аорти зародка людини (за Gilbert, 2003): А — шість дуг аорти беруть кров з артеріального стовбура і направляють її в дорсальні аорти; Б — у міру розвитку частина артеріальних дуг втрачають своє значення і регресують (пунктирна лінія); частина — перетворюються на брахіоцефальні судини дорослої людини (В)

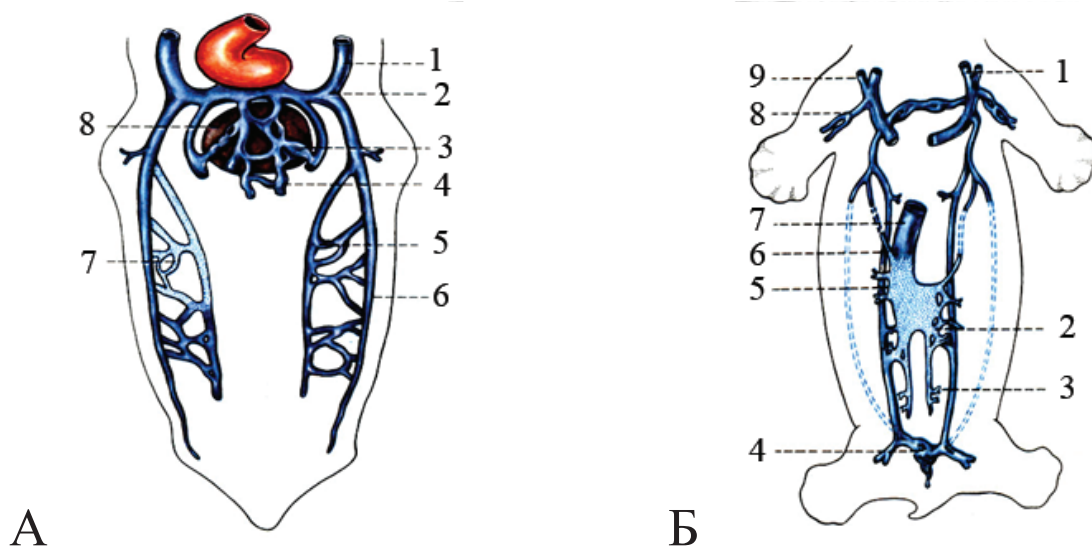
ся парні передні та задні кардинальні вени з обох боків тіла ембріона, які з'єднуються в загальні кардинальні вени та впадають у венозний синус простого трубчастого серця. Подальша перебудова відбувається з виникненням 4-камерного серця і його зміщенням. Права загальна кардинальна вена формується у верхню порожнисту вену, а ліва редукується за винятком її кінцевої частини, яка перетворюється на вінцевий синус серця. До 7-го тижня розвитку ембріона зникають задні кардинальні вени. Замість них з'являються субкардинальні вени, розташовані паралельно останнім. Субкардинальні вени з'єднуються між собою через мережу венозних анастомозів, яка називається субкардинальним (медіальним) синусом. Вище за синус субкардинальні вени перетворюються на непарну і напівнепарну вени, а нижче — на клубові вени, по яких кров відтікає від таза та нижніх кінцівок. Субкардинальний синус перетворюється на нижню порожнисту вену (рис. 8) [13].

Процеси регресу запускаються при розсмоктуванні надлишкової кількості первинних капілярів при формуванні мікроциркуляторного русла, редукції оточуючих артерію венозних синусоїдів під час нормального ангиогенезу.

**Чинники, які запускають процес утворення судин.** Стимулятори та інгібітори васкулогенезу і ангиогенезу. Дослідження останніх років були присвячені вивченню механізмів, котрі запускають і регулюють процеси васкулогенезу, ангиогенезу та диференціювання первинної капілярної мережі на артеріальну, венозну і капілярну складові.

Вперше існування гуморальних медіаторів ангиогенезу припустив А.С. Ide в 1939 р. Перший ангиогенний чинник виділили Б. Веллі і Д. Фолкман у лабораторії біофізичних досліджень Гарвардської медичної школи в 1971 р. з ракової пухлини товстого кишечника. За 30 років вивчення васкулогенезу і ангиогенезу відкрито та вивчено десятки регуляторів ангиогенезу пептидної природи. Такі як плацентарний фактор росту (PIGF-1,2), фактор росту фібробластів (FGF-2), ангиопоетини (ANGPT-1,2), інтерлейкін-8 (IL-8), тромбоцитарні фактори росту (PDGF), трансформуючий фактор росту-бета (TGF-бета) та ін. Одним регуляторів із ангиогенезу є ендотеліальний фактор росту судин (VEGF). Це головний з відомих чинників фізіологічної та патологічної васкуляризації. VEGF стимулює виникнення гемангіобластів з мезенхімальних клітин та формування судинних структур. Усі члени сімейства VEGF зв'язуються з VEGF-рецепторами (VEGFR) на поверхні ендотеліальних клітин, у результаті цього активуються внутрішньоклітинні шляхи ангиогенезу. Порушення функціонування системи VEGF–VEGFR відіграє важливу роль у патологічному ангиогенезі [14, 15].

Зрозуміло, що регулювання процесів ангиогенезу неможливе лише за допомогою стимуляторів. Під час формування судинної системи виникає потреба в гальмуванні процесу новоутворення судин, розсмоктуванні залишку капілярів, венозної мережі, артерій, котрі втратили свою функцію під час ембріогенезу. Чинники, які пригнічують новоутворення судин, отримали назву інгібіторів



**Рис. 8.** Розвиток вен в ембріона (за McClur, Batler): А — 4-й тиждень: 1 — передня кардинальна вена; 2 — загальна кардинальна вена; 3 — пупкова вена; 4 — жовточно-брижова вена; 5 — субкардинальна вена; 6 — задня кардинальна вена; 7 — субкардіальне сплетіння; 8 — печінка; Б — 7-й тиждень. Виникнення субкардинального (медіального) синуса та перетворення його на нижню порожнисту вену: 1 — плечоголова вена; 2 — субкардинально-субкардинальний анастомоз; 3 — вена гонади; 4 — клубовий анастомоз; 5 — міжсубкардинальний анастомоз; 6 — субкардинальна вена; 7 — нижня порожниста вена; 8 — підключична вена; 9 — зовнішня яремна вена

ангіогенезу. Описано низку біологічно активних речовин, які пригнічують ангіогенез. Тромбоспондин-1,2 (TSP-1,2), вазогібін-1 (VASH-1), ангіостатини, ендостатин є прикладами таких гуморальних медіаторів анти-ангіогенезу.

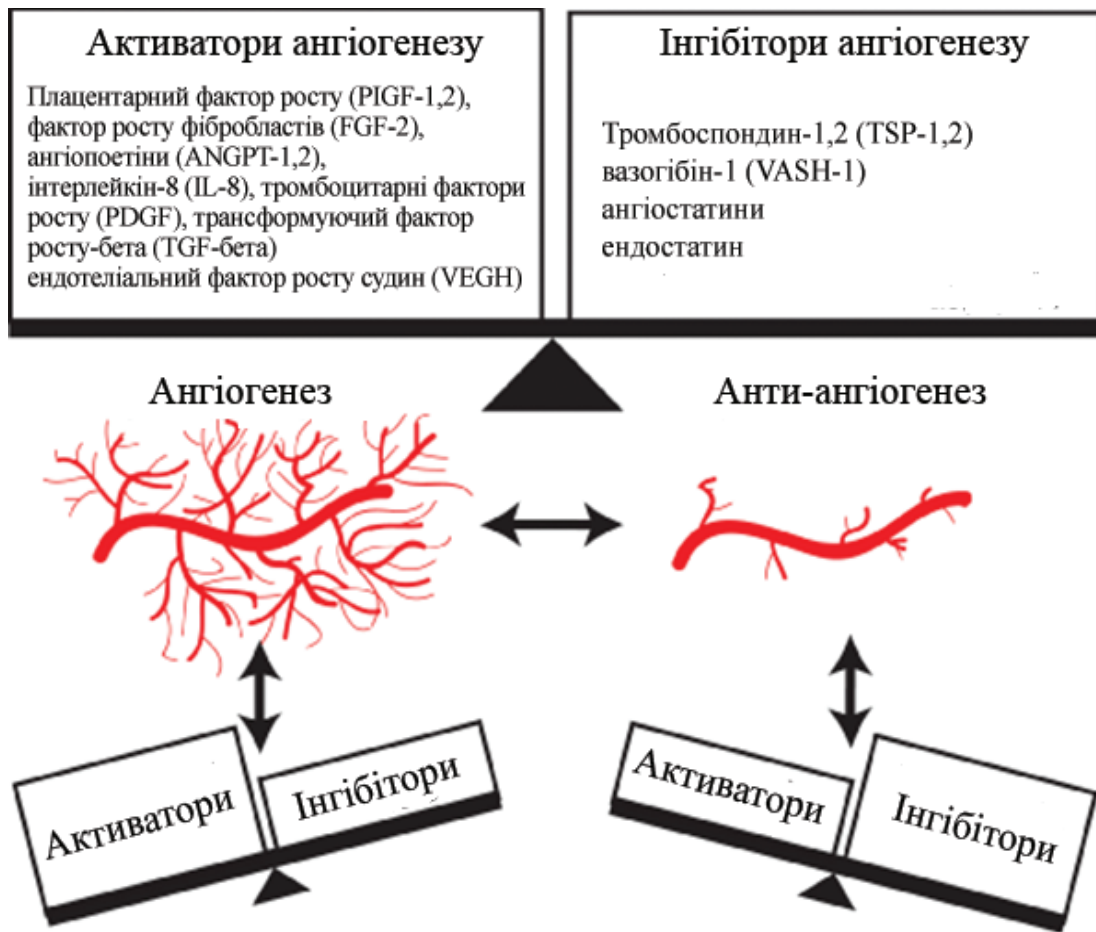
Таким чином, регуляція ангіогенезу являє собою складну систему взаємодії десятків біологічно активних речовин, котрі стимулюють та пригнічують судинне новоутворення (рис. 9) [16–18].

**Генетичні механізми розвитку судинних мальформацій.** Завдяки дослідженням останнього десятиліття виявлено гени, з мутаціями яких пов'язане виникнення судинних мальформацій головного мозку. Штучні мутації генів (Ccm1, Ccm2, Ccm3, ALK1, Eng та SMAD4) у піддослідних тварин призводять до уражень судин, подібних до таких при церебральних артеріовенозних мальформаціях (АВМ) у людини. Доведено, що причиною виникнення судинної мальформації є генетичні порушення гуморального регулювання каскадних реакцій VEGF–VEGFR процесу ангіогенезу і артеріовенозної спеціалізації ендотеліальних клітин, котрі утворюють первинне капілярне сплетіння [19–21].

**Різноманіття та причина виникнення різних форм судинних мальформацій.** Виникнення, розвиток і остаточне формування судинної системи є складним тривалим процесом, який регулюється взаємодією біологічно активних речовин, котрі стимулюють та пригнічують ангіогенез. Строки запуску, послідовність проходження етапів і гуморальна регуляція цієї складної системи мають чітке генетичне кодування. Складний характер ембріогенезу та гістогенезу артерій, вен і мікроциркуляторного русла створює передумови для відхилень під час ембріонального ангіогенезу. Цим пояснюється різноманіття видів та форм судинних аномалій.

Якщо порівняти картину ембріонального ангіогенезу та морфологічну структуру судин ембріона на різних стадіях розвитку з особливостями морфологічної структури різних форм судинних мальформацій, то можна зрозуміти причину виникнення певного виду судинної аномалії та їх різноманіття. Представимо морфологічну структуру судинної системи у вигляді спрощеної схеми (рис. 10), тоді морфологічні зміни при різних видах судинних мальформацій можна відобразити схематично.

Для судинних мальформацій тератогенний



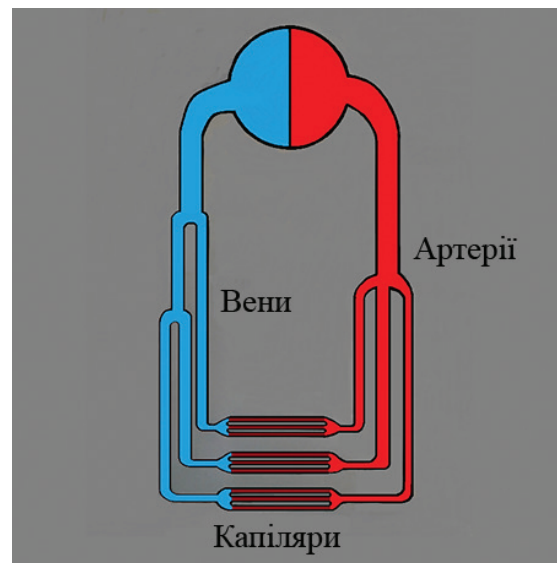
*Рис. 9. Схема взаємодії біологічно активних речовин, котрі стимулюють та пригнічують ангіогенез (за А. Sudhakar, 2009)*

період триває з 4-го до 20-го тижня внутрішньоутробного розвитку.

**Артеріальні мальформації.** Першими (приблизно між 4-м і 6-м тижнем розвитку ембріона) виникають артеріальні мальформації. Морфологічно виявляються у вигляді аплазії, гіпоплазії, аномальному ході та положенні магістральних стовбурів. Декстрапозиція аорти і аномалії дуги аорти є наслідком порушення ембріонального ангіогенезу на етапі формування та розсмоктування аортальних дуг. Локальні порушення формування стінки артерії призводять до виникнення таких артеріальних аномалій, як дисплазії (фібромускулярна дисплазія, коарктації, локальні стенози), артеріоектазії та аневризми. Короткий період виникнення та формування артерій пояснює рідкість артеріальних мальформацій (рис. 11).

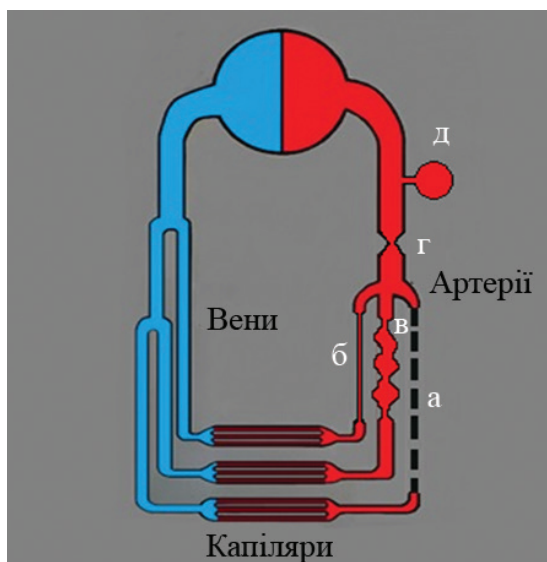
**Артеріовенозні мальформації.** Можна припустити, що АВМ виникають приблизно у період між 7-м та 13-м тижнем унаслідок збою в період редукції оточуючих артерії ве-

нозних сплетень і роз'єднання артеріальної і венозних систем. Якщо придивитися до артеріовенозної петлі ембріональної судинної системи, то вона по суті є готовою АВМ. Таким чином, АВМ являє собою результат галь-



*Рис. 10. Спрощена схема судинної системи (власний малюнок)*



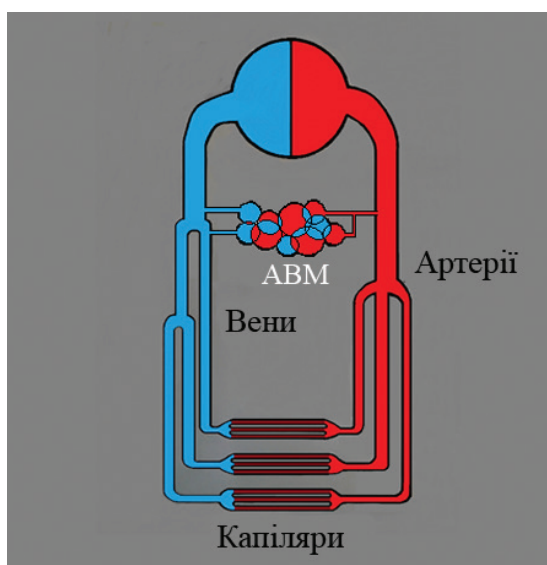


**Рис. 11.** Схематичне зображення різних форм артерійних мальформацій: а — аплазія; б — гіпоплазія; в — дисплазія; г — стеноз; д — аневризма (власний малюнок)

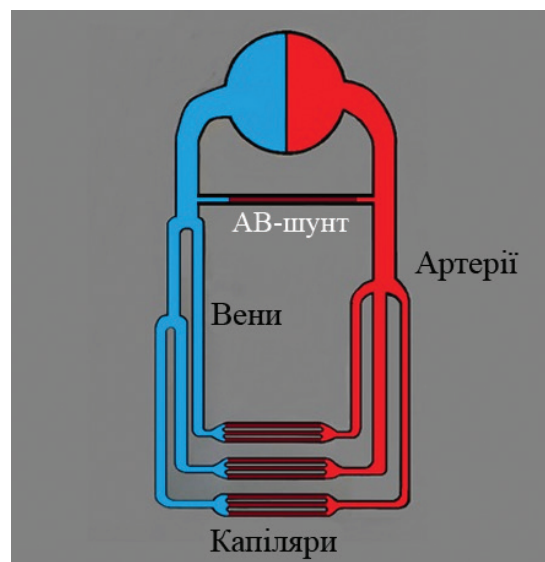
мування розвитку судинної системи на рівні артеріовенозної петлі.

Виділяють стовбурові та дифузні форми АВМ. Ствобурові форми мають вигляд поодиноких артеріовенозних шунтів, фістул між артеріальними та венозними стовбурами. Для дифузних форм АВМ характерна наявність «вузла» — ретикулярної структури, яка являє собою аномальну сітку з артеріальних та венозних судин різного калібру з високою швидкістю кровотоку (рис. 12 і 13).

**Венозні мальформації.** У період між 5-м

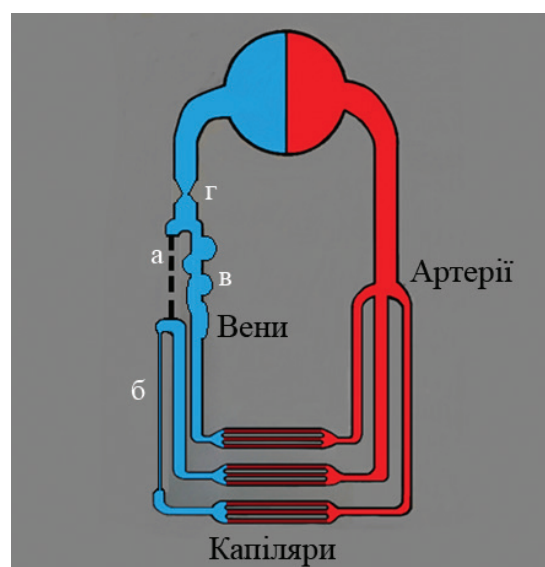


**Рис. 13.** Схематичне зображення дифузної форми артеріовенозної мальформації (власний малюнок)

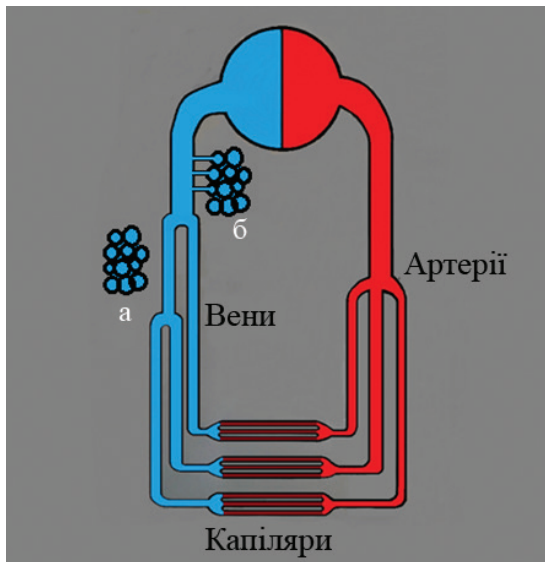


**Рис. 12.** Схематичне зображення стовбурової форми артеріовенозної мальформації (власний малюнок)

і 18–20-м тижнями виникають різні форми венозних мальформацій (ВМ). Порушення ембріонального морфогенезу, які виникли в період формування венозних стовбурів (5–8-й тиждень) призводять до розвитку стовбурових форм ВМ, які морфологічно виявляються у вигляді аплазії, гіпоплазії, дисплазії, локальних стенозів магістральних венозних стовбурів (рис. 14). Для дифузних форм ВМ характерна наявність «вузла» — ретикулярної структури, яка являє собою аномальну сітку з венозних судин різного діаметра та розмірів,



**Рис. 14.** Схематичне зображення стовбурової форми венозної мальформації: а — аплазія; б — гіпоплазія; в — дисплазія; г — стеноз (власний малюнок)

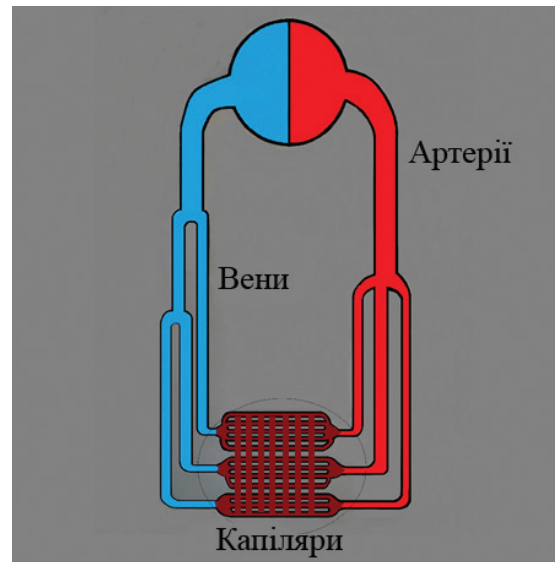


**Рис. 15.** Схематичне зображення дифузної форми венозної мальформації: а — незв'язана з магістральними венами; б — зв'язана з магістральними венами (власний малюнок)

по-різному зв'язану з магістральними венами (рис. 15). Венозні мальформації завжди характеризуються низькою швидкістю кровотоку.

**Капілярні мальформації.** У період з 10-го до 20-го тижня розвитку під час формування капілярної мережі на стадії місцевого васкулогенезу та диференціювання з капілярної мережі спеціалізованих судин мікроциркуляції веноулярного і артеріолярного типу виникають капілярні мальформації у вигляді пластів надлишкових капілярів. Морфологічно вони являють собою велику кількість розширених капілярноподібних каналів, розташованих підшкірно. Спорадично трапляються у 0,3 % новонароджених. Можуть з'являтися на будь-якій частині тіла, проте переважно локалізуються в ділянці голови і шиї. Капілярні мальформації наявні у народжених у вигляді плоских плям червоного, рожевого кольору з нерівними краями або «винної плями». Схематично капілярні мальформації можна представити як велику кількість капілярів (рис. 16).

Зрозуміло, що розподіл судинного ембріогенезу на стадії є умовним і процеси формування артеріального, венозного та капілярного русла нашаровуються один на одного за часом та локалізацією, тому в практиці спостерігається поєднання різних форм судинних мальформацій в одного пацієнта, а клініка перебігу захворювання залежатиме від того, яка з форм



**Рис. 16.** Схематичне зображення капілярної мальформації (власний малюнок)

мальформації домінуватиме в патогенезі. Так, до 33 % судинних мальформацій є змішаними.

*Мета роботи* — вивчити сучасний стан проблеми етіології, патогенезу, діагностики.

### Матеріали та методи

Проаналізовано 21 джерело науково-медичної літератури з питань етіології та патогенезу вроджених аномалій розвитку судинної системи за останні 20 років. Розглянуто теорію порушення ембріонального ангиогенезу щодо з'ясування причин виникнення судинних мальформацій. Систематизовано останні дані досліджень генетичних, молекулярних і клітинних механізмів розвитку вроджених вад судин.

Проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження 319 пацієнтів з гемангіомами та вродженими судинними мальформаціями з локалізацією в ділянці голови, кінцівок, тулуба і внутрішніх органів. Установлено частку видів судинної мальформації в загальній структурі вроджених аномалій судин та поширеність судинних мальформацій залежно від локалізації.

### Результати

Із 319 пацієнтів з вродженими судинними мальформаціями різної локалізації чоловіків було 144 (45,1 %), жінок — 175 (54,9 %). Вік пацієнтів — від 3 міс до 64 років, середній вік — 25,4 року. Судинні мальформації лока-

Таблиця. Розподіл хворих із судинними мальформаціями залежно від локалізації мальформації

Стать хворих	Локалізація мальформації												Разом	
	Голова та шия		Верхня кінцівка		Нижня кінцівка		Тулуб		Промежність і таз		Внутрішні органи (нирки, печінка, легені, матка, кишки, сечовий міхур)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки	27	8,4	19	5,9	75	23,5	6	1,9	28	8,7	9	2,8	164	51,4
Жінки	31	9,7	22	6,9	76	23,8	4	1,2	29	9,1	13	4,1	155	48,6
Усього	58	18,1	41	12,8	151	47,3	10	3,1	57	17,8	22	6,9	319	100

лізувалися в ділянці голови, кінцівок, тулуба і внутрішніх органів (таблиця).

Як видно з даних таблиці, локалізація судинних мальформацій різна. Теоретично вони можуть виникнути в будь-якому місці організму, де розташовані судини. Це підтверджено нашими практичними спостереженнями.

Залежно від виду судинної аномалії розподіл хворих був таким: гемангіоми — 5 (1,6 %) осіб, судинні мальформації — 314 (98,4 %), з них артеріальні мальформації (АМ) — 4 (1,2 %), АВМ — 121 (38,0 %), ВМ — 52 (16,3 %), капілярні мальформації (КМ) — 70 (21,9 %), поєднані форми мальформацій (АВМ + ВМ, АВМ + КМ, КМ + ВМ) — 99 (29,8 %).

## Висновки

Виникнення, розвиток і остаточне форму-

вання судинної системи ембріона – складний тривалий процес, який регулюється за рахунок механізмів взаємодії біологічно активних речовин, котрі стимулюють та пригнічують ангиогенез, причому строки запуску, послідовність проходження етапів і гуморальна регуляція цієї складної системи мають чітке генетичне кодування.

Причиною виникнення вроджених вад судин є порушення формування та диференціювання судинної системи зародка в результаті локальних клітинних мутацій генів, відповідальних за регуляцію ембріонального ангиогенезу.

Складний характер ембріогенезу та гістогенезу артерій, вен і мікроциркуляторного русла створює передумови для відхилень під час ембріонального ангиогенезу. Цим пояснюється різноманіття видів та форм судинних аномалій.

## References

- Mattassi RJ, Villavicencio DL, Vaghi M. Hemangiomas and vascular malformations: an atlas of diagnosis and treatment. Italia: Springer-Verlag; 2009. 331 p.
- Richter GT, Friedman AB. Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. Int. J. Pediatr. 2012;7:645-58. Doi: 10.1155/2012/645678.
- Kupryjanov V.V. Angyogenez. Obrazovanye, rost y razvytye krovenosnih sosudov [In Russian]. Moskva: Kwartet; 1993. 125 p.
- Yvanov AN, Bugaeva YO, Kurtukova MO. Strukturnie osobennosti endotelialnih kletok mlekopytushchih y cheloveka [In Russian]. Cytologyja [In Russian]. 2016;58:657-65.
- Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL. Biology of vascular malformations of the brain NINDS Workshop Collaborators. Biology of vascular malformations of the brain. Stroke. 2009;40(12):e694-e702. Doi: 10.1161/strokeaha.109.563692.
- Adair TH, Montani JP. Angiogenesis. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 82 p.
- Boon LM. Pathogenesis of vascular anomalies. Clin. Plast. Surg. 2011;38:7-19.

8. Cantelmo AR, Brajic A, Carmeliet P. Endothelial metabolism driving angiogenesis: emerging concepts and principles. *Cancer J.* 2015;21:244-49. Doi: 10.1097/ppo.0000000000000133.
9. Afanasev JuY, Juryina NA, Kotovskij EF y dr. Gystologiya, embryologyja, cytologyja: uchebnyk. [In Russian]. 6-e yzd., pererab. y dop. Moskva; 2012. 800 p. [http://vmede.org/sait/?page=25&id=Gistologiya\\_embriol\\_cit\\_afanasev\\_2012&menu=Gistologiya\\_embriol\\_cit\\_afanasev\\_2012](http://vmede.org/sait/?page=25&id=Gistologiya_embriol_cit_afanasev_2012&menu=Gistologiya_embriol_cit_afanasev_2012).
10. Jarigyn NE. Embryonalnyj angyogenez. Petlevydney angyogengez. *Moda access: https://meduniver.com/Medical/gistologia/928.html*.
11. Bokeryja LA, Arakeljan VS, Gydasпов NA. Vrozhdenne anomalyy dugy aorty. Dyagnostyka, taktyka lechenyja. *Grudnaja y serdechno-sosudystaja hyrurgyja.* 2012;4:14-9.
12. Yvanov AA, Arakeljan VS. K voprosu o klassyfykacyu vrozhdennoj deformacyu dugy aorty. [In Russian]. *Fundamentalnye yssledovanyja.* [In Russian]. 2011;11:42-5.
13. Baeshko AA, Bogodjazh DS, Ulezko EA, Gorodeckaja YV, Kljuj EA. Symptomatyka y dyagnostyka dysplazij nyzhnej poloj veny. [In Russian]. *Angyologyja y sosudystaja hyrurgyja.* [In Russian]. 2013;19(3):84-1.
14. Li J, Huang S, Armstrong EA, Fowler JF, Harari PM. Angiogenesis and radiation response modulation after vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) blockade. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;62(5):1477-85. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.04.028.
15. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J. Neurosurg.* 1996;85(1):1-8. Doi: 10.3171/jns.1996.85.1.0001.
16. Pavlov KA, Gershtein ES, Dubova EA, Shchegolev AI. Vascular endothelial growth factor and type 2 receptor for this factor in vascular malformations. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011;150(4):481-84. Doi: 10.1007/s10517-011-1174-6.
17. Sandalcioglu IE, Wende D, Eggert A., et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels are significantly elevated in patients with cerebral arteriovenous malformations. *Cerebrovasc. Dis.* 2006;21(3):154-58. Doi: 10.1159/000090526.
18. Vernimmen FJAI. Vascular endothelial growth factor blockade: A potential new therapy in the management of cerebral arteriovenous malformations. *J. Medical Hypotheses and Ideas.* 2014;8(2):57-61. Doi 10.1016/j.jmhi.2013.10.001.
19. Jabbour MN, Elder JB, Samuelson CG, et al. Aberrant angiogenic characteristics of human brain arteriovenous malformation endothelial cells. *Neurosurgery.* 2009;64(1):139-46. Doi: 10.1227/01.neu.0000334417.56742.24.
20. Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to-injury paradigm. *Acta Neurochir. Suppl.* 2011;111:83-92. Doi: 10.1136/jnnp.2009.191767.
21. Weil AG, Li S, Zhao JZ. Recurrence of a cerebral arteriovenous malformation following complete surgical resection: a case report and review of the literature. *Surg. Neurol. Int.* 2011;2:175. Doi: 10.4103/2152-7806.90692.

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ РАЗНЫХ ВИДОВ И ФОРМ ВРОЖДЕННЫХ СОСУДИСТЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

И.В. АЛЬТМАН

ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины», г. Киев

**Цель работы** — изучить современное состояние проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения врожденных сосудистых мальформаций разных видов и локализации.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 21 источника научно-медицинской литературы по вопросам этиологии и патогенеза врожденных аномалий развития сосудистой системы за последние 20 лет. Рассмотрена теория нарушения эмбрионального ангиогенеза как причины возникновения сосудистых мальформаций. Систематизированы последние данные исследований генетических, молекулярных и клеточных механизмов развития врожденных пороков развития сосудов. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 319 пациентов с гемангиомами и врожденными сосудистыми мальформациями с локализацией в области головы, конечностей, туловища, внутренних органов.

**Результаты.** Установлена доля видов сосудистой мальформации в общей структуре врожденных аномалий сосудов и их распространенность в зависимости от локализации. Согласно современным данным, причиной возникновения врожденных пороков сосудов является на-

рушение формирования и дифференцировки сосудистой системы зародыша в результате локальных клеточных мутаций генов, ответственных за регуляцию эмбрионального ангиогенеза.

**Выводы.** Возникновение, развитие и окончательное формирование сосудистой системы эмбриона является сложным длительным процессом, регулируемым за счет механизмов взаимодействия биологически активных веществ, стимулирующих и угнетающих ангиогенез. Сроки запуска, последовательность прохождения этапов и гуморальная регуляция этой сложной системы имеют четкое генетическое кодирование. Сложный характер эмбриогенеза и гистогенеза артерий и вен, а также микроциркуляторного русла создает предпосылки для отклонений в ходе эмбрионального ангиогенеза. Этим объясняется многообразие видов и форм сосудистых аномалий.

**Ключевые слова:** сосудистая мальформация; капиллярная мальформация; артериальная мальформация; венозная мальформация; артериовенозная мальформация; ангиогенез.

## MODERN VIEW ON ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DIFFERENT SPECIES AND FORMS OF CONGENITAL VESSELS MALFORMATIONS

I.V. ALTMAN

SO «Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology NAMS of Ukraine», Kyiv

**Objective** — to study the current state of the problem of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of congenital vascular malformations of various types and localization.

**Materials and methods.** The analysis of 21 sources of scientific and medical literature on the etiology and pathogenesis of congenital anomalies of the vascular system over the past 20 years. The theory of the violation of embryonic angiogenesis, as the cause of vascular malformations, is considered. The latest research data on the genetic, molecular, cellular mechanisms of the development of congenital vascular malformations has been systematized. A retrospective analysis of the results of a survey of 319 patients with hemangiomas and congenital vascular malformations with localization in the head, limbs, trunk, internal organs was carried out.

**Results.** The percentage of each type of vascular malformation in the general structure of congenital vascular anomalies and the prevalence of vascular malformations, depending on the location. It has been established that the cause of congenital vascular malformations is a violation of the formation and differentiation of the vascular system of the embryogenesis. The violation of the formation and differentiation of the vascular system of the embryogenesis is result of local cellular mutations of genes responsible for the regulation of embryonic angiogenesis.

**Conclusions.** The emergence, development and final formation of the embryo's vascular system is a complex process stretched in time, governed by the interaction mechanisms of biologically active substances stimulating and inhibiting angiogenesis, with the start dates, the sequence of inclusion of various stages, the humoral regulation of this complex system has its clear genetic coding. The complex nature of embryogenesis and histogenesis of arteries, veins, microvasculature, creates prerequisites for various deviations in the embryonic angiogenesis. This explains the variety of types and forms of vascular anomalies.

**Key words:** vascular malformations; capillary malformations; arterial malformations; venous malformations; arteriovenous malformations; angiogenesis.