

Артеріовенозні форми вроджених судинних мальформацій кінцівок: аспекти патогенезу



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

ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України», Київ

Мета роботи — поліпшити результати лікування хворих з артеріовенозними формами (АВФ) вроджених судинних мальформацій (ВСМ) кінцівок шляхом вивчення етіопатогенетичних аспектів виникнення патології.

Матеріали і методи. Проналізовано дані комплексного клінічного дослідження та хірургічного лікування 155 пацієнтів з АВФ ВСМ кінцівок. Чоловіків було 65 (42%), жінок — 90 (58%), середній вік — $(25,1 \pm 10,4)$ року. Дитячу вікову групу (до 18 років) сформовано із 53 (34%) осіб. При аналізі використано робочу класифікаційну схему «VASC + T», згідно з якою клініко-анатомічні форми поділяють на 11 груп: I—VII — макрофістульозні (стовбурові, екстрастовбурові, комбіновані), VIII та IX — мікрофістульозні, X і XI — змішані або комбіновані (з переважанням венозного компонента і наявністю поодиноких мікрофістул). Розподіл за поширеністю: дифузні форми — групи I—IV, VIII, X, локалізовані форми — групи V—VII, IX, XI. У кожного пацієнта проводили оцінку хронічної артеріальної і венозної недостатності судин кінцівок.

Результати та обговорення. Дифузні макрофістульозні АВФ ВСМ кінцівок є гемодинамічно тяжкими формами, які спричиняють гіпертрофію м'яких тканин і вираженіші клінічні вияви хронічної артеріальної (26 (17%)) і серцевої (25 (16%)) недостатності. Дифузні мікрофістульозні (група VIII) і змішані форми з наявністю мікрофістул (група X) характеризуються тяжкими виявами хронічної венозної гіпертензії (88 (56,8%)) і судинно-кісткового синдрому (56 (36%)). Найтяжчі вияви системних гемодинамічних розладів виявлено у разі дифузних макрофістульозних форм, хоча за більшістю параметрів порушення при дифузних макро- і мікрофістульозних АВФ ВСМ порівнянні та однотипні. Патоморфологічні (66 (45,8%)) та імуногістохімічні дослідження (10 (7%)) виявили наявність проліферативної активності ангіоматозних тканин і дегенеративних змін у стінках ангіодиспластичних судин через дефекти розвитку та патологічні порушення гемодинаміки. Джерелом прогресування АВФ ВСМ були судини мікроциркуляторного русла (капіляри) та мікрофістули згідно з рівнем експресії маркерів поліферації судин VEGF і Ki-67.

Висновки. Вивчення гемодинамічних і патоморфологічних аспектів патогенезу АВФ ВСМ кінцівок є необхідним для планування індивідуального диференційованого підходу до діагностики та лікування залежно від клініко-анатомічної форми захворювання.

Ключові слова: вроджені судинні мальформації, артеріовенозна форма, гемодинаміка, проліферативна активність.

Вроджені судинні мальформації (ВСМ), або Ангіодисплазії, — справжні структурні аномалії, які утворюються в період ембріонального васкуло- і ангіогенезу через неповну резорбцію первинних кровоносних судин унаслідок комплексної

взаємодії тератогенних чинників. Виявляються у вигляді гіпер-, гіпо-, аплазії артерій, вен, капілярів та лімфатичних судин, розвитку артеріовенозних співусть, що призводить до виражених анатомо-функціональних порушень і ранньої інвалідації хворих [1—8, 16—20]. Загальною гемодинамічною ознакою артеріовенозних форм (АВФ) ВСМ є шунтування артеріальної крові відразу у вени, оминаючи капілярну мережу, що спричиняє виражені порушення гемодинаміки і тяжкі анатомо-функціональні порушення: ішемію тканин, зміни кісткового скелета за остеолітичним типом, вторинну гіпертрофію кінцівки внаслідок

Стаття надійшла до редакції 4 лютого 2019 р.

Каширова Олена Володимирівна, наук. співр.
відділу хірургії магістральних судин
E-mail: elenakashyrova2103@gmail.com

© Л. М. Чернуха, О. В. Каширова, Г. Г. Влайков, О. А. Власенко,
В. А. Кондратюк, А. О. Гуч, І. В. Гомоляко, 2019

хронічної венозної гіпертензії і порушень лімфогемодинаміки. Клінічно це виявляється розвитком украй тяжких ускладнень, таких як трофічні виразки, рецидивуючі кровотечі з ангіоматозних тканин, тяжка серцева декомпенсація, втрата кінцівки (до 50 %) і летальний наслідок [1, 3–6; 16], що пов'язано з нерозумінням причин виникнення ВСМ та іноді фатальними помилками в діагностиці та лікуванні.

Погіршення екології, зниження матеріального і життєвого рівня населення, безсумнівно, може негативно позначитися на перебігу вагітності та спричинити хромосомні аберації у плода, які призводять до спорадичних аномалій розвитку, зокрема судинної системи [8, 10, 13, 14, 16, 17, 19]. Найчастіше АВФ ВСМ виявляються в дитячому, підлітковому, а також молодому працездатному віці, що зумовлює соціальну значущість цієї проблеми. Однак лише у 30 % дітей діагноз АВФ ВСМ верифікують у перший рік життя, що пов'язано з труднощами ранньої діагностики хворих з ВСМ та відсутністю фахівців [1, 5].

За даними зарубіжних авторів, частота ВСМ серед пацієнтів із захворюваннями периферичних судин, госпіталізованих в спеціалізовані відділення, становить від 0,3 до 5,4 % (у середньому – 2,6 %) [1, 3, 6], у загальній популяції – від 1,5 до 10,0 %, у відділеннях хірургії судин – 2,6 % від загальної кількості хворих, при цьому частка найтяжчих артеріовенозних мальформацій (АВМ) варіює від 36,0 до 43,3 % [1, 8, 10, 12, 17].

Відсутність загальноприйнятих діагностичного та лікувального алгоритмів, недостатня вивченість морфологічних особливостей захворювання і чинників, котрі спричиняють прогресування, відсутність чітких уявлень про особливості розвитку порушень системи гемостазу та патогенетично обґрунтованих підходів до лікування і реабілітації зумовлюють високу частоту рецидиву захворювання (до 48 %) та ускладнень, які призводять до інвалідації, внаслідок лікування [1, 6, 7, 11].

Таким чином, вивчення патогенезу та оптимізації діагностичних і лікувальних підходів щодо клінічно тяжких АВФ ВСМ є актуальною науково-дослідницькою проблематикою.

Мета роботи – поліпшити результати лікування хворих з артеріовенозними формами вроджених судинних мальформацій кінцівок шляхом вивчення етіопатогенетичних аспектів виникнення патології.

Матеріали і методи

Проаналізовано дані комплексного клінічного дослідження та оперативного лікування 155 пацієнтів з АВФ ВСМ у відділі хірургії магістральних судин ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»

в період з 2005 до 2017 р. Пацієнтів жіночої статі було 90 (58 %), чоловічої – 65 (42 %). Переважали пацієнти молодого віку: середній вік на момент першої госпіталізації становив $(25,1 \pm 10,4)$ року. Дитячу вікову групу (до 18 років) сформовано із 53 (34 %) осіб. Групи були порівнянні за співвідношенням статей.

При аналізі використано робочу класифікаційну схему «VASC + T», згідно з якою клініко-анатомічні форми поділяють на 11 груп, що допомагає визначити тактику діагностики та лікування.

Фрагмент класифікаційної схеми вроджених судинних мальформацій «VASC + T», який стосується артеріовенозних форм

(V) Vascular defect (судинний дефект)

- Мікрофістульозні
- Макрофістульозні
- Макро-, мікрофістульозні:
 - з переважанням макрофістул;
 - з переважанням мікрофістул

(A) Anatomical defect (анатомічний дефект)

- Стовбурові форми (СФ)
- Екстрастовбурові форми (ЕСФ)
- Поєднані або змішані (СФ та ЕСФ):
 - з переважанням СФ;
 - з переважанням ЕСФ

(S) Site of the defect (локалізація дефекту)

- Локалізовані в межах однієї анатомічної ділянки
- Дифузні – розташовані в межах двох і більше анатомічних ділянок
- Множинні – локалізовані на різних віддалених ділянках

(C) Complications (ускладнення)

- Хронічна артеріальна недостатність, I–IV стадії (за Фонтейном – Покровським)
- Хронічна венозна недостатність, 0–VI клінічний клас (СЕАР)
- Хронічна лімфатична недостатність
- Ускладнення, які є показаннями до оперативного втручання

(T) Congenital vascular tumors

(вроджені судинні пухлини)

Пацієнти були розподілені на 11 груп (табл. 1) з урахуванням клініко-анатомічної форми (макро-, мікрофістульозні, змішані або комбіновані) та домінуючого судинного ембріонального компонента (макрофістульозні форми – стовбурові, екстрастовбурові, комбіновані). До змішаних (комбінованих) форм віднесено ВСМ з поєднанням венозної вади та поодиноких мікрофістул. Сумарно АВФ ВСМ з наявністю мікрофістул становили більшість (100 (64 %) спостережень).

За поширеністю переважали дифузні форми (113 (72,9 %)), друге місце посідали ураження нижніх кінцівок (98 (63 %)), а серед макрофістульозних переважали АВФ групи III (12 (46 %)) (див. табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Розподіл пацієнтів з артеріовенозними формами вроджених судинних мальформацій по групах

Форми ВСМ	Група	Кількість пацієнтів	
Макрофістульозні (n = 56)	СФ	I 6 (10,7%)	
	Дифузні	Поеднані	II 4 (7,1%)
		Переважання ЕСФ	III 12 (21,4%)
	ЕСФ	IV 4 (7,1%)	
	Локалізовані	СФ	V 7 (12,5%)
		Поеднані (СФ + ЕСФ)	VI 4 (16,1%)
		ЕСФ	VII 14 (25,0%)
Мікрофістульозні (n = 54)	Дифузні	VIII 49 (90,7%)	
	Локалізовані	IX 5 (9,3%)	
Комбіновані (n = 45)	Дифузні	X 37 (82,2%)	
	Локалізовані	XI 8 (17,8%)	

СФ – стовбурові форми; ЕСФ – екстратовбурові форми.

Алгоритм обстеження пацієнтів передбачав клінічний огляд, кольорове дуплексне ангіосканування, артеріографію, флебографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію з ангіографією, дослідження кісток кінцівок (таза, плечового поясу), використання загальноклінічних методів (лабораторні, електрокардіографія, ехокардіографія).

Вивчення функціонального стану артеріальної та венозної гемодинаміки проводили на різних етапах лікування пацієнтів з метою контролю і планування наступного етапу. Проліферативну активність видалених ангіоматозних тканин досліджували за допомогою патоморфологічного та імуногістохімічного методів (за показниками експресії VEGF і Ki-67) для обґрунтування патогенетичного підходу до лікування.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням методів варіаційної статистики та за допомогою прикладних пакетів статистичних програм StatSoft Statistica 6.0, Microsoft Excel 2016.

Ступінь порушень регіонарної гемодинаміки оцінювали в усіх пацієнтів за даними кольорового дуплексного ангіосканування шляхом порівняння показників з нормою за допомогою критерію Манна – Уїтні.

При аналізі клінічних виявів для визначення показань до оперативного лікування встановлено, що найчастішими поєднаннями скарг при всіх формах були біль різної інтенсивності, збільшення кінцівки в об'ємі та її подовження, тоді як при макрофістульозних формах часто відзначали наявність пульсуючих варикозних вен ангіодиспластичного типу і локальну гіпертермію, при мікрофістульозних – наявність судинних плям та варикозних вен, при змішаних формах – також наявність пухлиноподібних ангіодиспластичних утворень, які являють собою підшкірний і/або внутрішньом'язовий кавернозний ангіоматоз. Виявлено такі

тяжкі ускладнення: кровотеча – 16 (10,3%), трофічні виразки – 26 (16,8%), задишка в стані спокою – 4 (2,6%). Інтенсивніший больовий синдром за 5-бальною вербальною шкалою оцінки болю був характерним для макрофістульозних АВМ (I–VII). Виявлено, що дифузні макрофістульозні форми (групи I–IV) є гемодинамічно тяжкими, спричиняючи гіпертрофію м'яких тканин і більш виражені вияви хронічної артеріальної (26 (17%)) і серцевої (25 (16%)) недостатності. Дифузні мікрофістульозні форми (група VIII) і змішані форми з наявністю мікрофістул (група X) характеризувалися вираженішими виявами хронічної венозної гіпертензії (88 (56,8%)) та судинно-кісткового синдрому (56 (36%)).

Після клінічного огляду проводили дослідження регіонарної гемодинаміки за допомогою ультразвукових методів, що дало змогу вже на початковому етапі діагностики диференціювати наявність макро- або мікрофістул, потім вивчали системну гемодинаміку, за допомогою інвазивних променевих методів установлювали клініко-анатомічну форму АВМ. При макрофістульозних формах уточнювали переважаючий ембріональний компонент (СФ чи ЕСФ). При мікрофістульозних і змішаних формах виконували флебографію, потім артеріографію (рис. 1).

Результати та обговорення

За допомогою кольорового дуплексного ангіосканування відзначено збільшення діаметра магістральних судин у зоні мальформації різного ступеня (від ектазій до аневризм), різке збільшення лінійної швидкості кровотоку до 3,0–3,5 м/с, об'ємної швидкості кровотоку в 4–7 разів, появу позитивної діастолічної фази і турбулентності в спектрі кровотоку, зниження периферичного

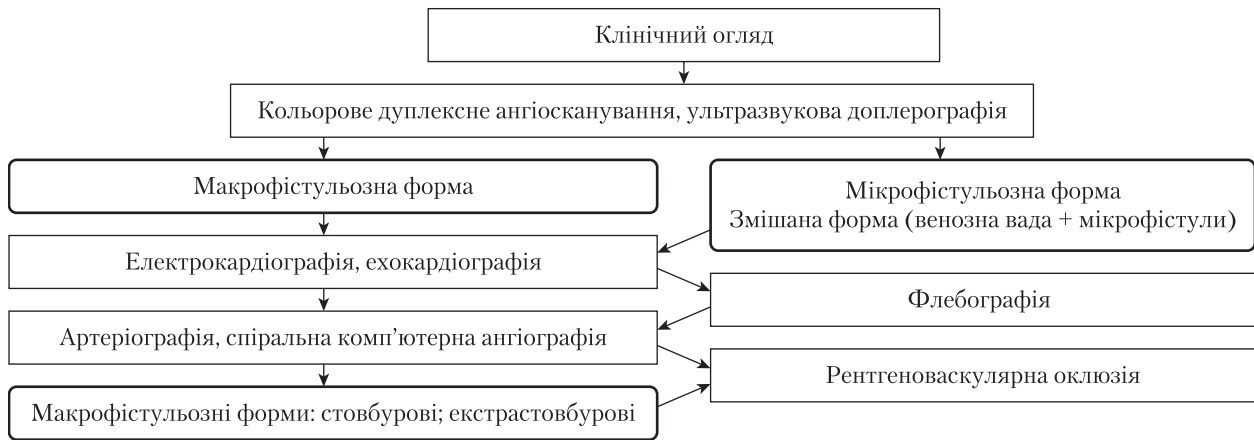


Рис. 1. Алгоритм лікувально-діагностичних заходів при артеріовенозних формах вроджених судинних мальформаціях

судинного опору до 0,52–0,45, наявність варикозного симптомокомплексу, прискорення кровотоку, появу пульсового компонента у венах, порушення структури м'язової тканини.

Середні значення індексу регіонарного систолічного тиску (ІРСТ) при дифузних АВФ ВСМ нижніх та верхніх кінцівок у доопераційний період були близькі до норми (граничні значення), чому сприяв переважно молодий вік пацієнтів (відсутність виражених атеросклеротичних змін).

Зазначені порушення залежали від об'єму шунтування і, відповідно, були вираженішими при макрофістульозних формах (рис. 2).

Вивчення артеріальної гемодинаміки методом селективної артеріографії виконували всім хворим: 94 (65,3%) прооперованим пацієнтам здійснювали одномоментну діагностику і лікування (рентген-ендоваскулярну оклюзію артеріовенозних гілок мальформації). Ендоваскулярний підхід був методом вибору при лікуванні локалізованих і важкодоступних АВФ ВСМ. Мультиспіральну комп'ютерну томографію (магнітно-резонансну томографію) з артеріографією виконували переважно при макрофістульозних формах (14 (9%))

для уточнення топографо-анатомічних характеристик, особливо при ЕСФ.

Спільними ознаками ураження поверхневої венозної системи при всіх формах була наявність вираженої варикозної трансформації поверхневої венозної системи внаслідок венозної гіпертензії, при мікрофістульозних і змішаних формах – наявність «несафенового» варикозу по латерально-задній поверхні кінцівки (42 (27%)), наявність розвинених підшкірних та глибоких ембріональних венозних стовбурів, зокрема латеральної («маргінальної») ембріональної вени (14 (9%)). Відмінністю при змішаних формах є наявність підшкірного та м'язового кавернозного ангіоматозу і локалізованих аневризм устя великої та малої підшкірних вен, що відповідає розташуванню поодиноких мікрофістул (7 (4,5%)).

Для ураження глибокої венозної системи при макрофістульозних формах були характерні протяжні веретеноподібні аневризми магістральних вен і кавернозний ангіоматоз м'язів при екстрастовбуровій формі. Мікрофістульозні й змішані форми за діаметром досліджуваного судинного сегменту відрізнялися дифузною екстазією глибо-

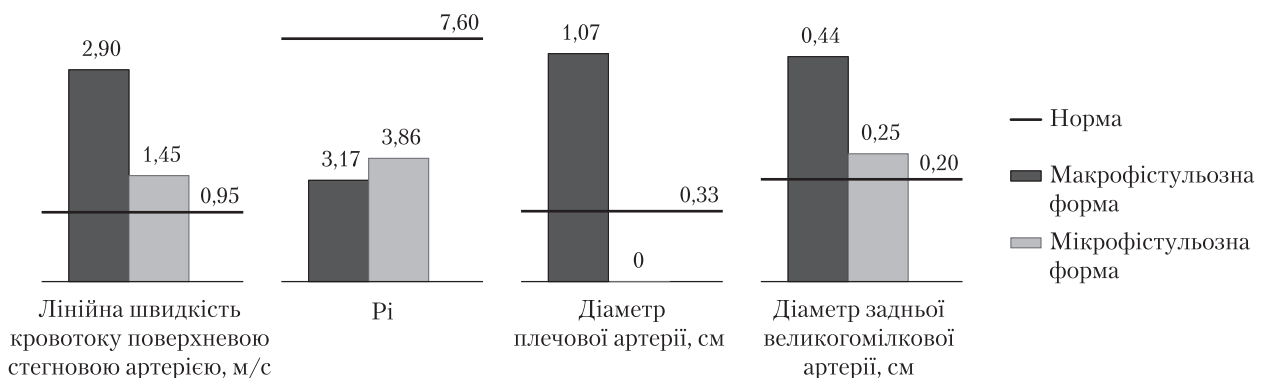


Рис. 2. Порівняння показників регіонарної гемодинаміки при макрофістульозних та мікрофістульозних формах артеріовенозної мальформації

кої венозної системи в 1,5–2,0 разу (49 (31,6 %)). При змішаних формах ураження глибокої венозної системи було більш різноманітним: діагностували дифузний кавернозний ангіоматоз м'язів (19 (12,2 %)), наявність веретеноподібних аневризми підколінної вени (5 (3,2 %)), гіпоплазії глибоких вен у поєднанні з розвиненими ембріональними стовбурами (3 (1,9 %)).

Ультразвукові дослідження в післяопераційний період у більшості пацієнтів з АВФ ВСМ свідчили, залежно від етапу лікування і поширення мальформації, про зменшення зони артеріовенозного шунтування крові, зниження швидкісних параметрів артеріального та венозного кровотоку, тобто про поліпшення умов кровообігу і функціонування кінцівки.

Вивчення показників системної гемодинаміки за даними електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ) показало, що ЕхоКГ є ефективним методом неінвазивного скринінгу і дає змогу на ранньому етапі виявити ознаки об'ємного перевантаження правих та лівих відділів серця і гіперволемії у великому та малому колах кровообігу. Для порівняння показників системної гемодинаміки при дифузних макрофістульозних (I–III) і мікрофістульозних АВФ ВСМ використовували різницю між середнім значенням і верхньою межею норми (рис. 3).

Установлено, що найтяжчими системними гемодинамічними порушеннями є дифузні макрофісту-

льозні форми, хоча за більшістю параметрів порушення при дифузних макро- і мікрофістульозних формах порівнянні та однотипні.

У дитячій віковій групі у пацієнтів з дифузними макрофістульозними формами (I та III) виявлено такі порушення: мінімальна недостатність аортального клапана, помірна недостатність мітрального клапана, наявність двустулкового аортального клапана (1 (4,2 %) пацієнтка віком 5 років), фізіологічна трикуспідальна регургітація, нормокінезія лівого шлуночка (3 (12,5 %) пацієнти віком 3, 13 і 16 років). Для порівняння використано показники норми на основі антропологічних критеріїв дитини.

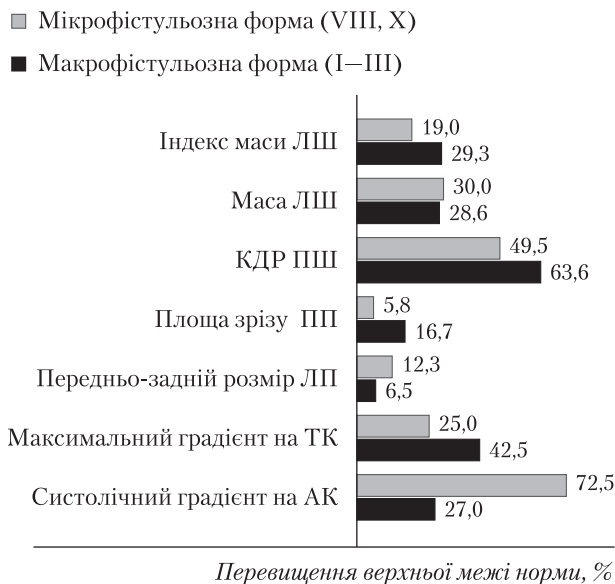
У пацієнтки віком 16 років з групи I, за даними ЕхоКГ, відзначено порушення за 12 показниками, а у пацієнтки віком 13 років з групи III (дифузна макро-, мікрофістульозна поєднана СФ і ЕСФ з переважанням ЕСФ) — за 8, що, безсумнівно, залежить від клініко-анатомічної форми АВМ та опосередковано свідчить про прогресування мальформації у міру дорослішання (табл. 2).

У пацієнтів з групи VIII (табл. 3) відзначено великий ступінь порушень: 10 з 14 показників, різниця між отриманим значенням і нормою перевищує відповідний показник у пацієнтів з груп I та III. Це можна пояснити тим, що дані ехокардіомоніторингу 2 пацієнтів з групи VIII (віком 3 і 5 років) отримані до лікування, а пацієнти з груп I та III до обстеження перенесли кілька оперативних втручань гемодинамічного типу.

При порівнянні показників ЕхоКГ у дорослих пацієнтів та дітей встановлено, що АВФ ВСМ є постійно прогресуючим захворюванням.

Патоморфологічні дослідження, проведені у 66 (45,8 %) прооперованих пацієнтів з метою уточнення механізмів прогресування хвороби та рецидиву після операційних втручань, виявили наявність проліферативної активності ангіоматозних тканин ВСМ і дегенеративних змін стінок ангіодиспластичних судин через вади розвитку, патологічні порушення гемодинаміки та гіпоксію.

Установлено, що джерелом прогресування є судини мікроциркуляторного русла в зв'язку з наявністю в них найбільш виражених ознак проліферації. Так, у стінці великих судин спостерігали активні компенсаторно-приспосувальні процеси на тлі гемодинамічних порушень та гіпоксії у вигляді вогнищевої гіперплазії інтими з проліферацією гладеньком'язових клітин, утворення на внутрішній поверхні пухкої міксоматозної набряклої тканини (30 %), яка нагадує активну мезенхіму і займає до 70–80 % товщини стінки судини; розшарування стінки судини та утворення поліморфних ангіоматозних структур; склеротичні зміни, схожість з будовою стінки великих вен. Судини середнього діаметра представлені переважно судинами венозного типу з ознаками вогнищевої проліферації, дистрофії і розшарування стінки, судини



КДР — кінцевий діастолічний розмір; ЛШ — лівий шлуночок; ПШ — правий шлуночок; ПП — праве передсердя; ЛП — ліве передсердя; ТК — трикуспідальний клапан; АК — аортальний клапан

Рис. 3. Порівняння показників кардіогемодинаміки при дифузних макрофістульозних і мікрофістульозних артеріовенозних формах вроджених судинних мальформацій у дорослій віковій групі

Т а б л и ц я 2

Дослідження кардіогемодинаміки у двох дівчат при макрофістульозних артеріовенозних формах вроджених судинних мальформацій (групи I, III)

Показник	Норма	Пацієнт 1		Пацієнт 2	
			Перевищення норми		Перевищення норми
Систолічний градієнт на АК, мм рт. ст.	До 8*	9	12,5 %	11	37,5 %
Діастолічний градієнт на ТК	1–2*	2,4	20,0 %	0,9	–
Максимальний градієнт на ТК, мм рт. ст.	До 20*	24,6	23,0 %	23	15,0 %
Тиск у ПП, мм рт. ст.	0–8	10	25,0 %	8	–
КДР ПШ, мм	15–22* (у дівчат в середньому – 18,5)	37	68,2 %	31,7	44,1 %
КДІ ПШ, мм/м ²	До 22*	23,1	5,0 %	18,6	–
Діаметр НПВ, мм	10,3–16,5	16,9	2,4 %	18,6	12,7 %
МШП, мм	6,6–10,0	10,2	2,0 %	7	–
ЗСЛШ, мм	6,6–9,4	10,2	2,0 %	7	–
КДО ЛШ, мл	87,28–104,1	98	–	108	3,7 %
КДІ ЛШ, мл/м ²	46,4–60,0	61	1,7 %	–	–
УО, мл	38–70	59	–	74	4,0 %
Маса ЛШ, г	До 127,3	209	64,2 %	159	24,9 %
Індекс маси ЛШ, г/м ²	80,15	130	62,2 %	94	17,3 %

Пацієнт 1: I група, вік – 16 років, маса тіла – 56 кг, площа поверхні тіла – 1,6 м².Пацієнт 2: III група, вік – 13 років, маса тіла – 62 кг, площа поверхні тіла – 1,7 м².

* Середньостатистичні показники норми в дорослих осіб.

АК – аортальний клапан; ТК – трикуспідальний клапан; ПП – праве передсердя; ЛШ – лівий шлуночок; ПЖ – правий шлуночок;

МШП – міжшлуночкова перегородка; ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка; КДО – кінцевий діастолічний об'єм;

КДІ – кінцевий діастолічний індекс; УО – ударний об'єм.

Т а б л и ц я 3

Дослідження кардіогемодинаміки у двох дівчаток з групи VIII (дифузна мікрофістульозна форма)

Показник	Норма	Пацієнт 1		Пацієнт 2	
			Перевищення норми		Перевищення норми
Діаметр аорти на рівні клапана	13–19	16,2	–	20,6	8,4 %
Систолічний градієнт на АК, мм рт. ст.	До 8*	7,6	–	9	12,5 %
Систолічний тиск у легеневої артерії, мм рт. ст.	15–30	30	–	42	40,0 %
Максимальний градієнт на ТК, мм рт. ст.	До 20*	24	20,0 %	29	45,0 %
Тиск у ПП, мм рт. ст.	0–8	11	37,5 %	19	137,5 %
КДР ПШ, мм	15–22*	22,5	2,2 %	28	27,3 %
КДІ ПШ, мм/м ²	До 22*	37,5	70,4 %	35	59,0 %
Діаметр НПВ, мм	5,2–11,2	9,6	–	14,9	33,0 %
КДО ЛШ, см ³	36,60–53,47	35	–	63	17,8 %
КДІ ЛШ, см ³ /м ²	35,6–44,4	58	30,6 %	40	–
УО ЛШ, см ³	27,73–43,68	27	–	45	3,0 %
Серцевий індекс, л/(хв · м ²)	1,7–4,4	–	–	4,9	11,4 %
Маса ЛШ, г	48,45	40	–	82	69,2 %
Індекс маси ЛШ, г/м ²	60 (дівчатка)	67	11,7 %	102	70,0 %

Пацієнт 1: вік – 3 роки, маса тіла – 14,5 кг, площа поверхні тіла – 0,6 м².Пацієнт 2: вік – 5 років, маса тіла – 22 кг, площа поверхні тіла – 0,8 м².

* Середньостатистичні показники норми в дорослих осіб.

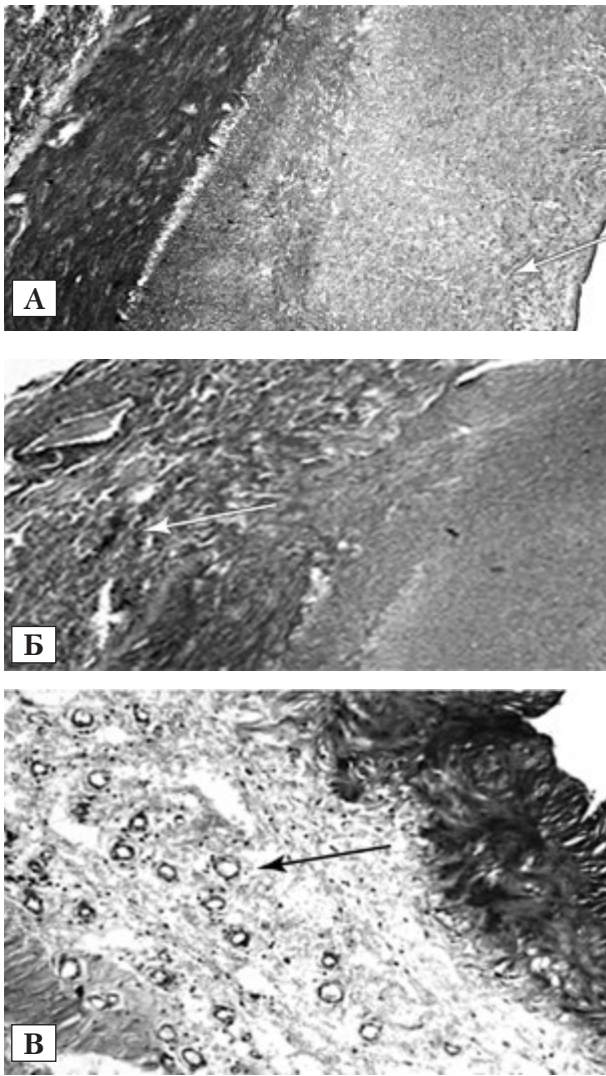


Рис. 4. Фрагменти судин артеріовенозної мальформації, інтима великої судини: А – різка гіперплазія інтими. Фарбування: ШИК-реакція. $\times 100$; Б – гіперплазія інтими, недорозвинена середня оболонка, її розшарування і геморагічне просочування, відсутність внутрішньої еластичної мембрани, ангіоматоз зовнішньої оболонки. Фарбування: ШИК-реакція. $\times 200$; В – проліферація капілярів у стінці судини. Фарбування гематоксиліном та еозином. $\times 100$

малого діаметра і капіляри мали неоднакову будову з ознаками гіпоксії та неоангіогенезу (рис. 4).

Імуногістохімічне дослідження експресії маркерів проліферації (VEGF, Ki-67) проведено 10 (7%) прооперованим пацієнтам. Активність VEGF відзначено в ендотелії судин усіх діаметрів, найбільшу – в судинах малого діаметра ангіоматозних тканин і капілярах грануляційної тканини (рис. 5). Активність маркера проліферації, короткоживучого протеїну Ki-67, була практично відсутня в ендотелії великих вен. Відзначено його високу експресію в капілярах різної структури і діаметра, окремих клітинах запального інфільтрату та зрідка в клітинах гладеньких м'язів середньої оболонки судинної стінки (див. рис. 5).

Ознаки проліферативної активності були більш виражені в групах з переважанням екстраоваскулярного компонента (III, IV, VI, VII), які є незрілишими щодо ембріональних характеристик і бурливо прогресуючими.

Висновки

Вивчення порушень гемодинаміки у пацієнтів з артеріовенозними формами вроджених судинних мальформацій виявило наявність виражених виявів хронічної венозної гіпертензії (88 (56,8%)) і судинно-кісткового синдрому (56 (36%)) у групах дифузних мікрофістульозних і змішаних (комбінованих) артеріовенозних форм вроджених судинних мальформацій, а також хронічної артеріальної (26 (17%)) і серцевої (25 (16%)) недостатності у групах дифузних макрофістульозних артеріовенозних форм, що дало змогу оптимізувати вибір індивідуального диференційованого підходу до діагностики і лікування залежно від клініко-анатомічних форм захворювання.

Патоморфологічні (66 (45,8%)) та імуногістохімічні (10 (7%)) дослідження виявили наявність проліферативної активності ангіоматозних тканин і дегенеративних змін стінок ангіодиспластичних судин через вади розвитку та патологічні порушення гемодинаміки. Джерелом прогресування артеріо-

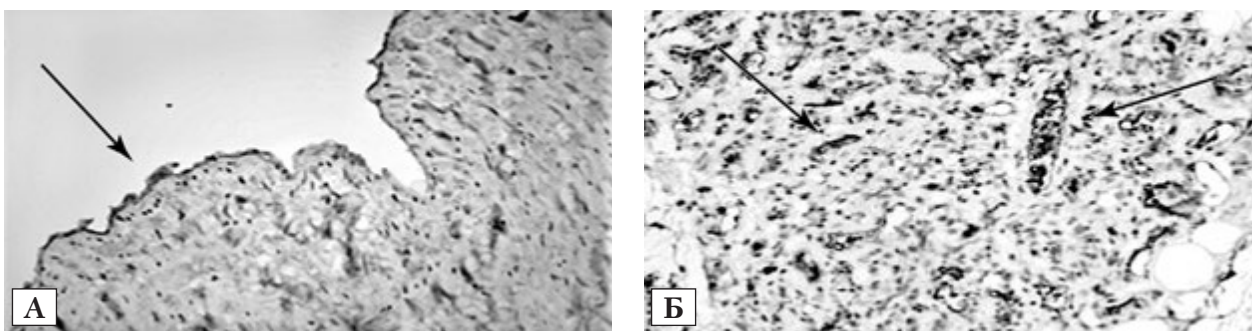


Рис. 5. Імуногістохімічне визначення білків у фрагментах стінки судин АВМ: а – помірна експресія VEGF в ендотелії великих судин. $\times 400$; б – висока експресія Ki-67 в ендотелії судин малого діаметра і капілярів. $\times 400$

венозних форм вроджених судинних мальформацій є судини мікроциркуляторного русла (капіляри).

Дослідження гемодинамічних і патоморфологічних аспектів патогенезу АВФ ВСМ кінцівок

є необхідним для планування індивідуального диференційованого підходу у діагностиці та лікуванні, у залежності від клініко-анатомічної форми захворювання.

Конфлікту інтересів немає.

Роботу виконано відповідно до плану наукових досліджень

ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМНУ.

Фінансової підтримки з боку кампаній-виробників лікарських препаратів автори не одержували.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — Л. Ч., О. К.;

збір матеріалу — О. К., Г. В., О. В., В. К., А. Г.; обробка матеріалу — О. К., І. Г.;

статистичне опрацювання даних, написання тексту — О. К.

Література

1. Дан В. Н., Сапелькин С. В. Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов). — Москва: Вердана, 2008. — С. 1—199.
2. Павлов К. А., Дубова Е. А., Шеголев А. И., Мишнев О. Д. Экспрессия факторов роста в эндотелиоцитах при сосудистых мальформациях // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — Т. 147 (3). — С. 341—345.
3. Banzić I., Branković M., Maksimović Ž. et al. Parkes Weber syndrome — Diagnostic and management paradigms: A systematic review // Phlebology. — 2017. — Vol. 32 (6). — P. 371—383. doi:10.1177/0268355516664212. Epub 2016 Aug 9.
4. Boon L. M., Ballieux F., Vikkula M. Pathogenesis of vascular anomalies // Clin. Plast. Surg. — 2011. — Vol. 38 (1). — P. 7—19. doi:10.1016/j.cps.2010.08.012.
5. Bristol R. E., Albuquerque F. C., Spetzler R. F. et al. Surgical management of arteriovenous malformations in children // J. Neurosurg. — 2006. — Vol. 105. — P. 88—93. DOI:10.3171/ped.2006.105.2.88
6. Chernukha L., Kashyova 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 micro-fistulas // Acta Phlebologica. — 2018. — Vol. 19 (2). — P. 49—55. DOI:10.23736/S1593-232X.18.00418-6
7. Cox J. A., Bartlett E., Lee E. I. Vascular malformations: a review // Semin Plast Surg. — 2014. — Vol. 28 (2). — P. 58—63. PMID: 25045330 PMID: PMC4078214 DOI:10.1055/s-0034-1376263
8. Duffy K. Genetics and syndromes associated with vascular malformations // Pediatr. Clin. North Am. — 2010. — Vol. 57 (5). — P. 1111—1120. doi:10.1016/j.pcl.2010.07.001.
9. Enjolras O., Soupre V., Picard A. Classification of superficial vascular anomalies (French) // Presse Med. — 2010. — Vol. 39 (4). — P. 457—464. doi:10.1016/j.lpm.2009.07.029.
10. Garzon M. C., Weitz N., Powell J. Vascular anomalies: differential diagnosis and mimickers // Semin. Cutan. Med. Surg. — 2016. — Vol. 35 (3). — P. 170—176. doi:10.12788/j.sder.2016.052.
11. 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. — Vol. 30 (1). — P. 36—40. doi:10.1111/jdv.12961
12. Lee B. B., Antignani P. L., Baraldini V. et al. ISVI-IUA consensus document diagnostic guidelines of vascular anomalies: vascular malformations and hemangiomas // Int. Angiol. — 2015. — Vol. 34 (4). — P. 333—374. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25284469
13. 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. — Vol. 88 (1047). doi:10.1259/bjr.20140406
14. Mulligan P. R., Prajapati H. J., Martin L. G., Patel T. H. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches // Br. J. Radiol. — 2014. — Vol. 87 (1035). — P. 20130392. doi:10.1259/bjr.20130392 PMID: PMC4064609 PMID: 24588666
15. Mulliken J. B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // Plast. Reconstr. Surg. — 1982. — Vol. 69 (3). — P. 412—422. PMID: 7063565
16. Noshier J. L., Murillo P. G., Liszewski M. et al. Vascular anomalies: A pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment // World J. Radiol. — 2014. — Vol. 6 (9). — P. 677—692. doi:10.4329/wjr.v6.i9.677
17. Revencu N., Boon L. M., Mendola A. et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation // Hum. Mutat. — 2013. — Vol. 34 (12). — P. 1632—1641. DOI:10.1002/humu.22431.
18. Kapadia S. R., Thakore V. M., Patel H. M. Vascular malformations: An update on classification, clinical features, and management principles // Indian J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2017. — N 4. — P. 152—162. DOI:10.4103/ijves.ijves_57_17
19. Vikkula M., Boon L. M., Mulliken J. B. Molecular genetics of vascular malformations. Matrix Biology // Journal of the International Society for Matrix Biology. — 2001. — Vol. 20 (5—6). — P. 327—335.
20. Yakes W. F. Yakes' AVM Classification System // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2015. — Vol. 26. — S224. doi:10.1016/j.jvir.2014.12.596.

Артериовенозные формы врожденных сосудистых мальформаций конечностей: аспекты патогенеза

Л. М. Чернуха, Е. В. Каширова, Г. Г. Влайков,
Е. А. Власенко, В. А. Кондратюк, А. А. Гуч, **И. В. Гомоляко**

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова НАМН Украины», Киев

Цель работы — улучшить результаты лечения больных с артериовенозными формами (АВФ) врожденных сосудистых мальформаций (ВСМ) конечностей путем изучения этиопатогенетических аспектов патологии.

Материалы и методы. Проанализированы данные комплексного клинического исследования и хирургического лечения 155 пациентов с АВФ ВСМ конечностей. Мужчин было 65 (42%), женщин — 90 (58%), средний возраст — (25,1 ± 10,4) года.

Детская возрастная группа (до 18 лет) сформирована из 53 (34 %) лиц. При анализе использовали «рабочую» классификационную схему «VASC + T», согласно которой клинико-анатомические формы делят на 11 групп: I–VII — макрофистулезные формы (стволовые, экстрастволовые, смешанные или комбинированные), VIII и IX — микрофистулезные, X и XI — смешанные или комбинированные (с преобладанием венозного компонента и наличием единичных микрофистул). Распределение по распространенности: диффузные формы — группы I–IV, VIII, X, локализованные формы — группы V–VII, IX, XI. У каждого пациента проводили оценку хронической артериальной и венозной недостаточности.

Результаты и обсуждение. Диффузные макрофистулезные АВФ ВСМ являются гемодинамически более тяжелыми, вызывают гипертрофию мягких тканей и более выраженные клинические проявления хронической артериальной (26 (17 %) и сердечной (25 (16 %)) недостаточности. Диффузные микрофистулезные (группа VIII) и смешанные (комбинированные) формы с наличием микрофистул (группа X) характеризуются более тяжелыми проявлениями хронической венозной гипертензии (88 (56,8 %)) и сосудисто-костного синдрома (56 (36 %)). Наиболее тяжелые проявления системных гемодинамических расстройств выявлены при диффузных макрофистулезных формах, хотя по большинству параметров нарушения при диффузных макро- и микрофистулезных АВФ ВСМ сопоставимы и однотипны. Морфологические (66 (45,8 %)) и иммуногистохимические исследования (10,7 %) выявили наличие пролиферативной активности ангиоматозных тканей и дегенеративных изменений в стенках ангиодиспластических сосудов из-за дефектов развития и патологических нарушений гемодинамики. Источником прогрессирования АВФ ВСМ являются сосуды микроциркуляторного русла (капилляры) и микрофистулы, исходя из уровня экспрессии маркеров пролиферации сосудов VEGF и Ki-67.

Выводы. Изучение гемодинамических и патоморфологических аспектов патогенеза АВФ ВСМ конечностей необходимо для планирования индивидуального дифференцированного подхода к диагностике и лечению в зависимости от клинико-анатомической формы заболевания.

Ключевые слова: врожденные сосудистые мальформации, артериовенозная форма, гемодинамика, пролиферативная активность.

Arteriovenous forms of congenital vascular malformations of extremities: aspects of pathogenesis

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

O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine, Kyiv

The aim — to improve the results of treatment of patients with arterio-venous forms (AVF) of congenital vascular malformation (CVM) of extremities based on the study of etiopathogenetic aspects of pathology.

Materials and methods. Work is based on data of complex clinical research and surgical treatment of 155 patients with the arteriovenous forms of congenital vascular malformation of extremities. There were 65 (42 %) men, 90 (58 %) women, average age — 25.1 ± 10.4 years. The children's age group (up to 18 years old) is formed of 53 (34 %) persons. The analysis of clinical material is viewed depending on the clinical-anatomical forms of CVM, which were subdivided into 11 groups on the basis of «working» classification scheme «VASC +T»: I–VII — macrofistulous forms (trunkular, extratrunkular, combined), VIII–IX — microfistulous forms, X–XI — mixed or combined forms (with predominance of venous component and presence of single microfistulas). Distribution by prevalence: diffuse forms — groups I–IV, VIII, X; localized forms — groups V–VII, IX, XI. Assessment of chronic arterial and venous insufficiency for each patient was carried out.

Results and discussion. Diffuse macrofistulous AVF of CVM are hemodynamically more severe, causing the hypertrophy of soft tissues and more expressed clinical displays of chronic arterial (26 (17 %)) and cardiac (25 (16 %)) insufficiency. Diffuse microfistulous CVM (group VIII) and mixed forms with existence of microfistulas (group X) are characterized by more severe manifestations of chronic venous hypertension (88 (56.8 %)) and vascular-bone syndrome (56 (36 %)). The most severe manifestations of systemic hemodynamic disorders were revealed in diffuse macrofistulous forms, although, according to most parameters, disturbances in diffuse macro- and microfistulous AVF of CVM are comparable and of the same type. Pathomorphological (66 (45.8 %)) and immunohistochemical studies (10.7 %) revealed the presence of proliferative activity of angiomatic tissues and degenerative changes in the walls of the angiodyplastic vessels both due to developmental defects and pathological disorders of hemodynamics. The source of progression of AVF of CVM is vessels of the microvasculature (capillaries) and microfistulas, proceeding from the level of VEGF and Ki-67.

Conclusions. The study of hemodynamic and pathomorphological aspects of the pathogenesis of AVF of CVM is necessary for planning of an individual differentiated approach in diagnosis and treatment, depending on the clinical and anatomical form of the disease.

Key words: congenital vascular malformation, arteriovenous form, hemodynamics, proliferative activity.