

Особливості коагулопатії у дітей із судинними пухлинами і судинними мальформаціями

I. M. BENZAR

O. Bohomolets National Medical University

PECULIARITIES OF COAGULOPATHY IN CHILDREN WITH VASCULAR TUMORS AND VASCULAR MALFORMATIONS

Коагулопатію при судинних мальформаціях і судинних пухлинах нерідко називають синдромом Касабаха–Меріт, хоча вони відрізняються за механізмом виникнення, клінічними проявами і способом лікування. Метою роботи було вивчення особливостей коагуляційних порушень у дітей з судинними пухлинами і венозними мальформаціями. У дослідження включено 41 дитину із судинними аномаліями за період 2011–2015 років. Пацієнтів поділено на дві групи: до першої групи включено 18 дітей із венозними мальформаціями (ВМ) віком від 2 місяців до 17 років, до другої – 23 дитини із судинними пухлинами площею понад 10 см² віком від 10 днів до 8 місяців. Судинні пухлини включали інфантильні гемангіоми (ІГ) (78,3 %), уроджені гемангіоми (13,1 %), китицеву ангиому (4,3 %) і капошиформну гемангіоендотеліому (КГЕ) (4,3 %). Для дітей із судинними пухлинами максимум клінічних проявів припадає на вік 4–5 місяців, тоді як для дітей з ВМ характерний широкий віковий діапазон – від 1 місяця до 17 років. У дітей з ВМ площа солітарного ураження або сума площі окремих вогнищ перевищувала 10 см² у 66,7 % пацієнтів, флеболіти діагностовано у 27,8 %, підвищення рівня D-димерів – у 83,3 %. Серед цих пацієнтів зниження рівня фібриногену нижче 1,5 г/л спостерігали лише у 16,7 % випадків. У дітей із підвищеним вмістом D-димерів площа ВМ перевищувала 10 см², флеболіти діагностовано у 80 %. У дітей з ІГ коагуляційних порушень не виявлено. Помірну тромбоцитопенію (70–80 × 10⁹/л) діагностовано в дівчинки віком 8 місяців з китицевою ангиомою, тяжку тромбоцитопенію (6–8 × 10⁹/л) діагностовано в новонародженій дівчинки з КГЕ. Для лікування коагулопатії у дітей з ВМ використовували низькомолекулярний гепарин. Зниження рівня D-димерів спостерігали на 5–7 добу від початку лікування. Тромбоцитопенію виявлено лише у дітей першого року життя з локально агресивними пухлинами. У 83,3 % дітей з ВМ діагностовано підвищення рівня D-димерів. Ризик коагулопатії у дітей з ВМ підвищується за наявності флеболітів і ВМ великої (більше 10 см²) площі. Для лікування коагулопатії при ВМ ефективним є низькомолекулярний гепарин.

Coagulopathy associated with vascular malformations and vascular tumors are often mistakenly named Kasabach–Merritt syndrome although they differ on the pathogenesis, clinical manifestations and treatment options. The objective was to study the coagulation disorders in children with vascular tumors and vascular malformations. The study enrolled 41 children with vascular anomalies during 2011–2015. Patients were divided in two groups. First group enrolled 18 children with venous malformations (VM) aged from 2 month to 17 years. Second group enrolled 23 children aged from 10 days to 8 month with vascular tumor more than 10 cm² in size. Vascular tumors are the infantile hemangiomas (IH) (78.3 %), congenital hemangiomas (13.1 %), tufted angioma (4.3 %), and kaposiform hemangioendothelioma (KHE) (4.3 %). Children with vascular tumors represent maximum clinical symptoms in age 4–5 months whereas children with VM can be symptomatically in wide age diapason from 1 month to 17 years. In children with VM the size of solitary lesion or the sum of multiple lesions size was more than 10 cm² in 66.7 %, phleboliths are revealed in 27.8 %, elevated D-dimer levels occur in 83.3 %. Elevated D-dimer levels are associated with low fibrinogen levels in 16.5 % patients, and with phleboliths in 80.0 % patients. In children with high D-dimer levels the size of VM was more than 10 cm². Children with IH haven't any coagulation disorders. Mild thrombocytopenia (70–80 × 10⁹/L) was in 8 month girl with tufted angioma, severe thrombocytopenia (6–8 × 10⁹/L) diagnosed in newborn girl with KHE. Low-molecular-weight heparin was used to treat the coagulation disorders in children with VM. Lowering of D-dimer level was in 5–7 days of treatment start. Thrombocytopenia was diagnosed in children only of first year of life with locally aggressive tumors. Elevated of D-dimer levels was diagnosed in 83.3 % of children with VM. The increasing of coagulopathy risk in children with VM is associated with extensive (more than 10 cm²) VM and phleboliths. Low-molecular-weight heparin is effective in treatment of coagulopathy in children with VM.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Пацієнти із судинними аномаліями звертаються за медичною допомогою зі скаргами на біль, порушення функції, косме-

тичні вади. Проте існують приховані небезпеки, які можуть створювати загрозові для життя дитини ситуації, серед яких одна з найбільш критичних – це порушення у системі згортання кро-

ві [1]. Для характеристики коагуляційних розладів у дітей із судинними аномаліями, незалежно від їх виду, нерідко використовують термін “синдром Касабаха–Меріт” [2]. Цей синдром (або феномен) вперше було описано Haig Kasabach і Katharine Merritt у 1940 році як “розповсюджену пурпуру”, що ускладнює “капілярну гемангіому” [3]. З удосконаленням визначення терміну “гемангіома” було доведено, що інфантильна гемангіома (ІГ) та уроджена гемангіома не супроводжуються тромбоцитопенією, остання властива лише рідкісним локально агресивним пухлинам дитячого віку – капошиформній гемангіоендотеліомі (КГЕ) і китицевій ангіомі та є результатом руйнування тромбоцитів у тканині пухлини [4]. Локалізована та дисемінована коагулопатія властива судинним, а саме венозним мальформаціям (ВМ), і в її основі лежать інші патогенетичні механізми [2, 5].

Непорозуміння у номенклатурі та класифікації судинних аномалій у дітей є причиною неправильного діагнозу і, відповідно, хибної лікувальної тактики [1]. Для узгодження у використанні термінології лікарями різних спеціальностей була запропонована і прийнята оновлена класифікація судинних аномалій на Генеральній асамблеї Всесвітньої організації з вивчення судинних аномалій (ISSVA), яка відбулася в квітні 2014 року в Мельбурні, Австралія [6]. У класифікації збережено основний біологічний поділ судинних аномалій на судинні пухлини і судинні мальформації, запропоновані Mulliken and Glowacki у 1982 році, у цій класифікації окремою таблицею виділено коагуляційні порушення при різних нозологічних одиницях [7].

Мета роботи: вивчення клінічних характеристик судинних аномалій у дітей для встановлення спектра захворювань і чинників ризику коагуляційних розладів, а також способів їх корекції.

Матеріали і методи. У дослідження включено 41 дитину із судинними аномаліями, які перебували на стаціонарному лікуванні у національній спеціалізованій дитячій лікарні “ОХМАТДИТ” у період 2011–2015 років. Пацієнтів поділено на дві групи: до першої групи включено 18 дітей з венозними мальформаціями віком від 2 місяців до 17 років, середній вік складав 7,5 року, 9 (50 %) дівчаток і 9 (50 %) хлопчиків. Для підтвердження діагнозу використовували УЗД і МРТ у всіх пацієнтів. До другої групи включено 23 дитини із судинними пухлинами площею понад 10 см². Вік дітей на момент обстеження складав від 10 днів до 8 місяців, середній вік – 4,1 місяця, дівчаток було 14 (60,9 %) та хлопчиків 9 (48,1 %). Для підтверджен-

ня діагнозу в усіх дітей виконували УЗД в режимі сірої шкали і кольорового доплерівського сканування, яким обмежувалися при поверхневій локалізації пухлин. У випадку нетипової клінічної картини, поширення у глибокі тканини і м'язи, вісцеральних уражень дослідження доповнювали КТ з контрастуванням та МРТ. Серед судинних пухлин переважали ІГ (n=18; 78,3 %), уроджені гемангіоми діагностовано у 3 дітей (13,1 %), китицеву ангіому в одного пацієнта (4,3 %) і капошиформну гемангіому в одного пацієнта (4,3 %).

При дослідженні хворих враховували такі характеристики: вік, стать пацієнтів, локалізацію уражень, наявність множинних вогнищ та ураження внутрішніх органів, ускладнення, больовий синдром, наявність флеболітів. Для оцінки порушення коагуляції проводили лабораторне дослідження периферичної крові, отриманої із вени, що міститься поза ділянкою ураження. Визначали кількість тромбоцитів (референтне значення 150–400×10³/μL, конвертоване до 10⁹), рівень фібриногену (референтні значення 2–4 г/л), D-димерів у плазми крові (референтне значення < 0,5 μg/мл).

Результати досліджень та їх обговорення.

ВМ з однаковою частотою зустрічалися у дітей жіночої, так і чоловічої статі, серед дітей із судинними пухлинами переважали дівчатка (60,9 %). Для дітей із судинними пухлинами максимум клінічних проявів припадає на вік 4–5 місяців, тоді як для дітей з ВМ характерний широкий віковий діапазон – від 1 місяця до 17 років. Розподіл ВМ за локалізацією: кінцівки – у 6 (33,3 %), ділянка промежини – у 2 (11,1 %), ділянка грудної клітки – у 5 (27,8 %), у 5 пацієнтів (27,8 %) діагностовано множинні ураження, в тому числі в однієї дитини множинні ВМ шлунково-кишкового тракту. ІГ локалізувалися переважно в ділянці голови і шиї (n=7, 38,9 %), у ділянці кінцівок ураження виявлено у 3-х дітей (16,7 %), у двох дітей (11,1 %) – в ділянці промежини, множинні ураження діагностовано у 2-х дітей (11,1 %), гемангіоми печінки – у двох (11,1 %) дітей, та в одному випадку (5,6 %) – ІГ в ділянці тулуба. Рідкісні судинні пухлини у дітей локалізувалися переважно в ділянці кінцівок (n=4, 80 %), в одному випадку уроджена гемангіома розташована в ділянці волосистої частини голови. Площа усіх уражень перевищувала 10 см². У дітей з ВМ площа солітарного ураження або сума площі окремих вогнищ перевищувала 10 см² у 12 (66,7 %) пацієнтів.

Больовий синдром спостерігали у 6 (33,3 %) дітей з інфантильними гемангіомами. Причиною появи болю були виразки, утворені на поверхні ІГ

природних складок в ділянці шиї, пахвини, промежини. Флеболіти не виявлено у дітей із судинними пухлинами. Тромбоцитопенію купіровано із зменшенням розмірів пухлини, чого досягнуто шляхом її хірургічного видалення (n=1) та призначення антиангіопроліферативних середників (n=1).

Ускладнення у пацієнтів із ВМ – це больовий синдром, що спостерігали у 7 (38,9 %) дітей, і рецидивуючі кровотечі, що потребували повторних гемотрансфузій, – у 3 (16,7 %) дітей. Наявність флеболітів виявлено у 5 (27,8 %) пацієнтів з ВМ. Підвищення рівня D-димерів спостерігали у 10 (83,3 %) пацієнтів з ВМ. Рівень D-димерів складав від 1,75 до 10,2 $\mu\text{g}/\text{мл}$, що перевищувало референтні значення більш ніж втричі ($p < 0,05$). Серед цих пацієнтів зниження рівня фібриногену нижче 1,5 г/л спостерігали лише у двох (16,7 %) випадках. Тромбоцитопенії у дітей з ВМ не було. Серед 10 дітей з підвищеним вмістом D-димерів у всіх (100 %) площа ВМ перевищувала 10 cm^2 , флеболіти діагностовано у 8 (80 %) дітей.

У дітей із судинними пухлинами рівень D-димерів у периферичній крові в межах норми. Помірну тромбоцитопенію ($70\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$) діагностовано у дівчинки віком 8 місяців із китицевою ангиомою нижньої кінцівки. Тяжку тромбоцитопенію ($6\text{--}8 \times 10^9/\text{л}$) діагностовано в одному випадку – у новонародженої дівчинки з КГЕ верхньої кінцівки.

Для лікування коагулопатії у дітей з ВМ використовували низькомолекулярний гепарин у добовій дозі 100 У/кг маси двічі на день. Лікування проводили протягом 7–12 днів перед початком склерозуючої терапії та продовжували протягом такого ж терміну після склерозування. Зниження рівня D-димерів спостерігали на 5–7 добу від початку лікування. Ускладнень лікування не було.

Обговорення. Судинні аномалії об'єднують велику кількість нозологічних одиниць, що поділяють на дві основні групи – судинні пухлини і судинні мальформації. Вони різняться між собою за ембріологічним походженням, морфологічними характеристиками, унікальними властивостями, прогностичними чинниками і частотою рецидивів [1]. Серед судинних пухлин найчастіше зустрічається інфантильна, або малюкова гемангіома, яка являє собою судинну пухлину дитячого віку зі спонтанною інволюцією, тоді як ВМ є залишками ембріональних тканин, які існують протягом життя і ніколи не інволюціонують спонтанно. Історично термін “гемангіома” нерідко неправильно використовують стосовно ВМ, що є причиною помилкового діагнозу та лікування [8]. ІГ слід також чітко диференціювати з іншими судинними пух-

линами дитячого віку. КГЕ та китицева ангиома – це рідкісні судинні пухлини, які зазвичай проявляються у новонароджених і дітей раннього віку, представлені шкірними ураженнями з погано диференційованими межами і можуть бути сплутані з ІГ, враховуючи вік появи симптомів та наявність шкірного судинного ураження [9]. Ці пухлини названі “локально агресивними”, оскільки їм властивий швидкий ріст, наявність ускладнень, проте вони ніколи не метастазують. Одним із тяжких ускладнень локально агресивних пухлин є тяжка тромбоцитопенія, спричинена руйнуванням тромбоцитів у пухлині [10].

Для диференціювання судинних пухлин і судинних мальформацій поверхневих тканин недостатньо лише фізикального обстеження пацієнта, оскільки вони можуть маскувати одне одного та деякі злоякісні пухлини. Обстеження слід розпочинати з ультразвукової діагностики, використовуючи режим кольорового доплерівського сканування, що дозволяє ідентифікувати судинні пухлини, мальформації з повільним і швидким кровотоком, визначити анатомію привідних судин, отримати графічну візуалізацію васкуляризації. Як і при інших судинних аномаліях, ми рекомендуємо УЗД як першочергове обстеження у пацієнтів з ВМ, оскільки воно є безпечним, доступним, неінвазивним та високоінформативним. Ми провели ультразвукове дослідження усім пацієнтам, чого було достатньо у більшості випадків ІГ поверхневих тканин, проте перед початком лікування судинних мальформацій необхідно використовувати об'єктивні способи візуалізації. МРТ в режимі T1 і T2 є “золотим стандартом” дослідження судинних мальформацій з повільним кровотоком. МРТ дозволяє визначити розповсюдженість, розміри ВМ, інфільтрацію сусідніх тканин, а також наявність тромбованих судин і флеболітів, які визначають за втратою сигналу у певних ділянках ВМ [11].

Для описання складних судинних патологій раніше часто використовували епонімічні терміни, оскільки природу цих захворювань на певних етапах розвитку медичної науки неможливо було пояснити. Розповсюджені епонімічні назви мають своє історичне значення, проте нерідко створюють плутанину у встановленні правильного діагнозу. Це стосується передусім синдрому (феномена) Касабаха–Меріт, який нерідко використовують для описання будь-яких порушень згортання крові або просто у випадку судинних аномалій великих розмірів. У 1940 році Haig Kasabach і Katharine Merritt описують клінічний випадок гігантської “капілярної гемангіоми” стегна у хлопчика віком 2 міся-

ці, яка поєднувалася з геморагічним синдромом (“пурпурою”) та тяжкою тромбоцитопенією [3]. Подальші дослідження доводять, що тяжка тромбоцитопенія розвивається як ускладнення судинних пухлин двох видів: КГЕ і китицевої ангиоми та не характерна для гемангіом і судинних мальформацій [12, 13]. Цей вид тромбоцитопенії скоріше можна назвати феноменом, а не синдромом, оскільки він характерний лише для двох видів судинних пухлин. Частота синдрому Касабаха–Меріт складає 0,91/100 000 дітей [14]. Лікування синдрому Касабаха–Меріт – це заходи, спрямовані на зменшення розмірів пухлини. Хірургічне видалення пухлини, якщо це можливо, нівелює гематологічні розлади у той же день [15]. Проте зазвичай великі розміри пухлини роблять неможливим радикальне видалення. Гепарин протипоказаний, що доведено експериментальними дослідженнями [4, 12]. Переливання тромбоцитарної маси не має терапевтичного значення, оскільки може сприяти прискоренню росту пухлини, інтенсивному руйнуванню тромбоцитів, період напіврозпаду яких після трансфузії складає від 1 до 24 год [16].

Для ВМ характерна унікальна локальна внутрішньосудинна коагулопатія, яку слід чітко диференціювати із синдромом Касабаха–Меріт [4, 17]. У зразках крові, отриманих з великих ВМ, наявні гематологічні ознаки локалізованої внутрішньосудинної коагулопатії (ЛВЗ): низький рівень фібриногену (0,8–2 г/л), підвищений вміст D-димерів, розчинних комплексів, продуктів розпаду фібрину та нормальна або незначно знижена кількість тромбоцитів [18]. При деяких видах ВМ рівень D-димерів у периферичній крові, отриманій з неуражених судин, перевищує референтні значення у десятки разів. D-димер, що є продуктом розпаду фібрину за участі плазміну, названий “новим діагностичним біомаркером” для ВМ [13]. У нашій групі пацієнтів підвищення рівня D-димерів було не менше ніж втричі. Великі розміри ураження, наявність численних флеболітів, вісцеральні ураження описані як основні чинники збільшення ризику локальної коагулопатії у пацієнтів з ВМ [19]. Зокрема, усі пацієнти нашого дослідження з підвищеним вмістом D-димерів у плазмі крові мали площу ураження ВМ понад 10 см², у 80 % з них виявлено флеболіти. Новостворені мікротромби у просвіті патологічно змінених венозних судин зв’язуються з іонами кальцію, результатом цього процесу є формування патогномонічних для ВМ структур – флеболітів [5, 20]. При поверхневих ВМ флеболіти можна визначити пальпаторно, підтвердити їх існування допомагають такі способи візуалізації, як рентге-

нографія, УЗД, МРТ [12]. Наявність численних флеболітів є непрямом ознакою ЛВЗ і одним із показань до призначення антикоагулянтної терапії, особливо у випадках ВМ великих розмірів [17].

ЛВЗ є важливою клінічною ознакою потенційно можливих більш тяжких тромбоемболічних проявів, вторинна гіпофібриногенемія може стати причиною спонтанної кровотечі. Ускладненнями коагулопатії можуть бути внутрішньочерепні крововиливи, масивні маткові і кишкові кровотечі, великі й розповсюджені тромбози судин черевної порожнини і таза, тромбоемболії легеневої артерії [21]. Конверсія ЛВЗ у ДВЗ (дисеміноване внутрішньосудинне згортання) відбувається внаслідок споживання тромбоцитів та факторів згортання крові. Тригерами початку ДВЗ можуть виступати різноманітні зовнішні та внутрішні чинники, зокрема переломи, тривала іммобілізація, вагітність, склеротерапія, а також операційне втручання. Коагулопатія у пацієнтів з ВМ може спричинити небезпечну для життя кровотечу ясен навіть при екстракції зуба.

Хронічна коагулопатія має також істотний вплив на результат лікування, який може бути незадовільним на фоні дефіциту факторів згортання крові або тромбоцитів. На відміну від інфантильних гемангіом, не існує на сьогодні специфічних медикаментів, які могли б покращити перебіг ВМ. Тому медикаментозну терапію використовують для лікування ускладнень, основні лікарські засоби – це прямі антикоагулянти й антибактеріальні препарати. Антиагреганти, нестероїдні протизапальні засоби не рекомендуються ні для лікування ВМ-асоційованих коагуляційних порушень, ні з метою знеболювання, оскільки клінічний результат відсутній або мінімальний [22]. Ретроспективне дослідження доводить ефективність низькомолекулярного гепарину для зменшення болю, спричиненого ЛВЗ, нормалізації коагуляційного профілю і попереджує прогресування тяжкого ЛВЗ у ДВЗ-синдром, особливо у пацієнтів із низьким рівнем фібриногену [5]. Для лікування розповсюджених, множинних уражень, з інфільтративним ростом застосовують низькомолекулярний гепарин у добовій дозі 100 У/кг. Крім того, підвищений рівень D-димерів у пацієнтів із больовим синдромом є додатковим показанням до призначення антикоагулянтної терапії. Середня тривалість лікування складає 20 днів [1]. Оскільки локальна коагулопатія при ВМ успішно піддається лікуванню низькомолекулярним гепарином, вона повинна чітко диференціюватися із тромбоцитопенією при синдромі Касабаха–Меріт, коли антикоагулянти протипоказані [5, 12].

Висновки. 1. Ускладненням судинних аномалій є порушення згортання крові, характер якого визначається видом нозології. У дітей з ІГ великої площі коагуляційних порушень не виявлено.

2. Тяжку тромбоцитопенію діагностовано в дітей першого року життя з локально агресивними пухлинами – КГЕ та китицевою ангиомою.

3. У 83,3 % дітей з ВМ виявлено локальну внутрішньосудинну коагулопатію, що проявляється підвищенням рівня D-димерів та зниженням фі-

бриногену крові. Ризик коагулопатії у дітей з ВМ підвищується за наявності флєболітів і ВМ великої (більше 10 см²) площі.

4. Тромбоцитопенія, що ускладнює перебіг судинних пухлин у дітей, купірується шляхом зменшення розмірів пухлини.

5. Для лікування локальної внутрішньосудинної коагулопатії при ВМ ефективним є низькомолекулярний гепарин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ISVI-IUA consensus document diagnostic guidelines of vascular anomalies: vascular malformations and hemangiomas / B. B. Lee, P. L. Antignani, V. Baraldini [et al.] // *Int. Angiol.* – 2015. – Vol. 34(4). – P. 333–374.
2. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome / E. Mazoyer, O. Enjolras, C. Laurian [et al.] // *Clin. Lab. Haematol.* – 2002. – Vol. 24 (4). – P. 243–251.
3. Kasabach H. H. Capillary hemangioma with extensive purpura report of a case / H. H. Kasabach, K. K. Merritt // *Am. J. Dis. Child.* – 1940. – Vol. 59(5). – P.1063–1070.
4. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma / M. Sarkar, J. B. Mulliken, H. P. Kozakewich [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1377–1386.
5. Association of Localized Intravascular Coagulopathy With Venous Malformations / A. Dompmartin, A. Acher, P. Thibon [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144(7). – P. 873–877.
6. Dasgupta R. ISSVA classification / R. Dasgupta, S. J. Fishman // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2014. – Vol. 23. – P. 158–161.
7. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies / M. Wassef, F. Blei, D. Adams [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136 (1). – P. e203–e215.
8. Lee B. B. Hemangioma and venous/vascular malformation are different as an apple and orange! / B. B. Lee, J. Laredo // *Acta. Phlebol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1–3.
9. Zukerberg L. R. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis / L. R. Zukerberg, B. J. Nickoloff, S. W. Weiss // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1993. – Vol. 17. – P. 321–328.
10. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience / C. Ryan, V. Price, P. John [et al.] // *Eur. J. of Haematol.* – 2010. – Vol. 84 (2). – P. 97–104.
11. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options / L. M. Fayad, T. Hazirolan, D. Bluemke [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 127–137.
12. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas / O. Enjolras, M. Wassef, E. Mazoyer [et al.] // *J. Pediatr.* – 1997. – Vol. 130(4). – P. 631–640.
13. Weibel L. Vascular anomalies in children / L. Weibel // *Vasa.* – 2011. – Vol. 40. – P. 439–447.
14. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals / S. E. Croteau, M. G. Liang, H. P. Kozakewich [et al.] // *Pediatr.* – 2013. – Vol. 162(1). – P. 142–147.
15. Consensusderived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma / B. A. Drolet, C. C. Trenor 3rd, L. R. Brandão [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163(1). – P. 285–291.
16. A Newborn Girl with a Large Cutaneous Lesion, Thrombocytopenia, and Anemia / J. B. Mulliken, S. Anupindi, R. A. B. Ezekowitz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1764–1775.
17. Coagulation disorders in patients with venous malformation of limbs and trunk: s study in 118 patients / E. Mazoyer, O. Enjolras, A. Bisdorff [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144 – P. 861–867.
18. Fishman S. J. Slow-flow vascular malformations / S. J. Fishman, A. E. Young: In Mulliken & Young’s *Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations* // J. B. Mulliken, P. E. Burrows., S. J. Fishman – 2-nd ed., Oxford University press, 2013. – P. 562–594.
19. MRI phenotypes of localized intravascular coagulopathy in venous malformations / K. S. Koo, C. F. Dowd, E. F. Mathes [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2015. – Vol. 45(11). – P. 1690–1695.
20. Venous malformations of skeletal muscle / K. D. Hein, J. B. Mulliken, H. P. Kozakewich [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2002. – Vol. 110(7). – P. 1625–135.
21. Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications / J. Mazereeuw-Hautier, S. Syed, R. I. Leisner, J. I. Harper // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 157. – P. 558–562.
22. Martin L. Chronic localized intravascular coagulation complicating multifocal venous malformations / L. Martin, S. Russell, O. Wargon // *Austral. J of Dermatol.* – 2009. – Vol. 50 – P. 276–280.

Отримано 01.08.16