



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ
ЈЗУ УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ДЕТСКА ХИРУРГИЈА

докторска дисертација

**„АНАЛИЗА НА КЛИНИЧКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЛИМФАТИЧНИТЕ
И ВЕНСКИТЕ МАЛФОРМАЦИИ КАЈ ПЕДИЈАТРИСКАТА ПОПУЛАЦИЈА
ВО ИЗБОР НА ТРЕТМАН НА СООДВЕТНО ЛЕКУВАЊЕ“**

докторска дисертација

Кандидат:
д-р Розета Соколова

Ментор:
проф. д-р Владимир Георгиев

Скопје, 2024

ИЗЈАВА НА АВТОРОТ

Јас, Розета Соколова, изјавувам дека сум автор на докторската теза под наслов „Анализа на клиничките карактеристики на лимфатичните и венските малформации кај педијатриската популација во избор на соодветно лекување“ изработена под менторство на проф. д-р Владимир Георгиев. Користената литература во трудот е означена со соодветни референци и библиографија.

д-р Розета Соколова

БЛАГОДАРНОСТ

Искрена благодарност му изразувам на проф. д-р Владимир Георгиев за посветеното време, трпеливоста, сугестиите и поддршката за изработка на овој труд.

Посебна благодарност му изразувам на проф. д-р Радое Симиќ од Институтот за здравствена заштита на мајка и дете „Вукан Чупиќ“ од Белград Р. Србија за несебичната помош во текот на целата изработка на овој труд.

Им се заблагодарувам на моите колеги од Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје за соработката и разбирањето во текот на изработка на овој труд.

ПОСВЕТА

На моите синови Никола и Борис

ИЗВАДОК

Вовед: Васкуларните малформации се со просечна инциденца од околу 0.5 % од сите новородени деца. Од тоа инциденцата кај венските малформации е 1-5 % на 10 000 родени деца и преваленца од 1 %. Лимфатичните малформации се застапени со 1 на 2000 до 1 на 4000 живородени деца. Тие спаѓаат во не многу ретки вродени аномалии. Покрај естетските проблеми со кои се соочува целото семејство поради овие аномалии, постојат и функционални проблеми кај децата како: отежнато дишење, ограничени и болни движења, склоност кон крварење и инфекции. Напредокот во лекување на овие васкуларни аномалии е постигнат во последниве 30 до 40 години, со употребата на склерозантни средства, со што се избегнува хирушкиот третман кој е многу поагресивен и носи поголем број компликации. Во последниве години перкутаната склерозација е прв метод на избор на лекување на вродените васкуларни малформации. Но и покрај гигантските чекори во оваа област, свеста дека хирургот не е семоќен во нивното згрижување доведува до нужна потреба за тимски пристап на поголем број специјалности. Со тоа се овозможува поуспешен третман на овие малформации и секако поквалитетна иднина на децата со васкуларните аномалии. Истите претставуваат суштински предизвик за секој хирург, со крајна цел да се добијат најдобри функционални и естетски резултати со внесување на голем труд и трпеливост. Васкуларните аномалии се карактеризираат со абнормален раст и развој на крвни и /или лимфатични садови. Mulliken и Glowacki први ја даваат класификацијата во 1982 година како немалигни васкуларни лезии – хемангиоми и малформации. International Society for Study of Vascular Anomalies (ISSVA) ја адаптираат и модифицираат оваа класификација во 1996 година, така што ги раздвојуваат васкуларните аномалии на тумори и малформации базирани на клиничките и хистолошките карактеристики. Оттогаш ISSVA има неколку ревизии на класификациониот систем за инкорпорација на нови клинички ентитети и генетички откритија. Последниот апдејт е 2018 год.

Мотив на студијата: Досега во нашата земја не е спроведено истражување со кое би се евалуирале ефектите од перкутаната склерозација на васкуларните малформации од типот на лимфатични и венски малформации. Методот на склерозација е минимално инвазивен метод со кој се добиваат добри до одлични резултати. Тоа придонесува за подобрување до комплетно излекување со што се подобрува квалитетот на животот на овие деца.

Цел на студијата: Целта на оваа студија е да се одредат критериумите за третман на васкуларните малформации кај деца до 14 години; да се покаже дека со перкутаниот метод на склерозација како минимално инвазивна метода се постигнуваат солидни резултати; кај некои деца е потребен и комбиниран пристап за лекување на овие васкуларни малформации со цел постигнување добри резултати.

Материјали и методи: Истражувањето претставува проспективно-ретроспективна студија спроведена на Универзитетската клиника за детска хирургија – Скопје, во период од 2019 до 2022 год. Примерокот го сочинуваат 60 испитаници - деца, со дијагностицирана васкуларна малформација од типот на бавен проток. Испитаниците беа поделени во 2 групи, во зависност дали се работи за лимфатична или венска малформација. При прегледот се направени ултразвучна сонографија на самата промена, магнетна резонанца (MP), по потреба и дополнителни истражувања, како комјутеризирана томографија (КТ) или MP со контраст. Пациентите со конзервативен третман беа третирани амбулантски. Пациентите кај кои е планирана

перкутана склерозација се примени на болничко лекување. Интервенцијата на склерозација беше изведена како еднодневна хирургија. За подготовка се земено КС и СЕ на крвта. Со методот на склерозација во најголем процент беше користена ларингеална маска како метод на избор во анестезија. Самата интервенција трае околу 10 до 15 минути. По будењето, пациентите одат на Одделот за детска хирургија. Исписот е наредниот ден. Пациентите кои беа третирани со оперативен третман беа подложени на ендотрахеална општа анестезија. Хоспитализацијата кај овие пациенти е околу 2 до 3 дена. Сите пациенти се следени во тек на 2. недела, 8. недела и 6 месеци по интервенцијата. Контролните ултрасонографски прегледи (ЕХО) со или без МР беа индицирани кај пациентите по 3 до 6 месеци од интервенцијата. На првата контрола од важност беше клиничкиот преглед, субјективната состојба на пациентот и постоење на локални и/или општи несакани реакции. За успех на лекувањето се добиваа податоци за општата добра состојба на пациентот, отсуство на симптоми и процентот на регресија на лезијата. Кај оперираните пациенти се следи санирање на раната и можност за рецидив. Сите добиени податоци беа внесувани во нестардаризиран прашалник од каде се собираа податоци за статистичка обработка.

Резултати: Во нашата студија земаа учество 60 пациенти со васкуларни малформации од типот на лимфатични и венски малформации, третирани на Универзитетската клиника за детска хирургија – Скопје. Пациентите се поделени во три групи според изборот на третман: конзервативен, минимално инвазивен метод со склерозација со блеомицин и оперативен третман. Лимфатичните малформации од мешан тип застапени се 42.9 %, макроцистичниот тип со 38.1 % и микроцистичниот тип со 19.0 %. Кај сите типови на ЛМ е примената склерозација. Кај венските малформации имаме комбинирано лекување склерозација со оперативен третман во зависност од големината на венската промена. Кај 65 % од промените се постигнати одлични резултати (комплетна регресија на промената) со еден третман на склерозација, кај 23.1 % одлични резултати се постигнати со две склерозации и кај 7.7 % со три и повеќе склерозации.

Заклучок: Со оваа студија се одредува застапеноста на децата со оваа патологија по пол, возраст, типот на васкуларната малформација, пропратните синдроми. Начинот на лекување е во зависност од типот на малформацијата, нејзината големина, локализацијата и функционалните пореметувања. Склеротерапијата е златен стандард за лекување на овој тип малформации и претставува прва линија за третман на истите. Понекогаш е потребна и комбинирана терапија за да се постигнат саканите резултати. Мултидисциплинарниот пристап е важен за менаџирање на педијатриските васкуларни аномалии.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ: Лимфатична малформација, венска малформација, склерозација со блеомицин, оперативен третман.

ABSTRACT

Introduction: Vascular malformations have an average incidence of approximately 0.5% among all newborns. Within this incidence, venous malformations affect 1-5% per 10,000 births with a prevalence of 1%. Lymphatic malformations occur in approximately 1 in 2000 to 1 in 4000 live births, categorizing them as relatively rare congenital anomalies. Apart from the aesthetic challenges faced by the entire family due to these anomalies, there are functional problems in children, such as difficulty breathing, restricted and painful movements, a tendency to bleed, and infections. Progress in the treatment of these vascular anomalies has been achieved in the last 30 to 40 years through the use of sclerosing agents, thereby avoiding the highly aggressive surgical treatment, which carries a higher number of complications. In recent years, percutaneous sclerotherapy has become the treatment of choice for congenital vascular malformations. However, despite the significant advancements in this field, the awareness that the surgeon alone cannot provide optimal care has led to the necessity of a multidisciplinary approach involving a larger number of specialties. This enables a more successful treatment of these malformations and, of course, a higher quality future for children with vascular anomalies. They present a significant challenge for every surgeon, with the ultimate goal of achieving the best functional and aesthetic results through dedication and perseverance. Vascular anomalies are characterized by abnormal growth and development of blood and/or lymphatic vessels. Mulliken and Glowacki first provided the classification in 1982 as benign vascular lesions - hemangiomas and malformations. The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) adopted and modified this classification in 1996, thus distinguishing vascular anomalies into tumors and malformations based on clinical and histological characteristics. Since then, ISSVA has had several revisions of the classification system to incorporate new clinical entities and genetic discoveries. The latest update was in 2018.

Motivation for the study: So far, in our country, no research has been conducted to evaluate the effects of percutaneous sclerotherapy on vascular malformations of the lymphatic and venous type. Sclerotherapy is a minimally invasive method that yields good to excellent results. This contributes to the improvement and complete recovery, thus enhancing the quality of life for these children.

Study objective: The objective of this study is to determine the treatment criteria for vascular malformations in children under 14 years of age. It aims to demonstrate that solid results can be achieved using the percutaneous sclerotherapy method as a minimally invasive approach. Furthermore, it intends to show that a combined approach may be necessary for the treatment of these vascular malformations in some children in order to achieve favorable results.

Materials and Methods: The study is a prospective-retrospective research conducted at the University Clinic for Pediatric Surgery in Skopje, during the period from 2019 to 2022. The sample consists of 60 subjects, children, diagnosed with vascular malformations of the slow-flow type. The subjects were divided into two groups, depending on whether they had lymphatic or venous malformations. During the examination, ultrasound sonography of the affected area, MRI when necessary, and additional investigations such as CT or contrast MRI were performed. Patients undergoing conservative treatment were treated on an outpatient basis. Patients scheduled for percutaneous sclerotherapy were admitted to the hospital. The sclerotherapy procedure was performed as a day surgery. Blood samples and coagulation studies were taken for preparation. The laryngeal mask was primarily used as the preferred method for anesthesia

during the sclerotherapy procedure. The intervention itself lasted approximately 10 to 15 minutes. After awakening, patients were transferred to the pediatric surgery department, and discharge occurred the following day. Patients treated with surgical intervention underwent endotracheal general anesthesia. Hospitalization for these patients lasted about 2 to 3 days. All patients were followed up at 2 weeks, 8 weeks, and 6 months after the intervention. Follow-up echocardiography examinations with or without MRI were indicated for patients 3 to 6 months post-intervention. The first follow-up examination included clinical assessment, the patient's subjective condition, the presence of local and/or general adverse reactions. To assess treatment success, data on the patient's overall well-being, absence of symptoms, and the percentage of lesion regression were collected. For operated patients, wound healing and the possibility of recurrence were monitored. All collected data were entered into a non-standardized questionnaire, from which data for statistical processing were obtained.

Results: In our study, 60 patients with vascular malformations of the lymphatic and venous types participated, treated at the University Clinic for Pediatric Surgery in Skopje. The patients were divided into three groups based on the choice of treatment: conservative, minimally invasive sclerotherapy with bleomycin, and surgical treatment. Lymphatic malformations were represented as mixed type (42.9%), macrocystic type (38.1%), and microcystic type (19.0%). Sclerotherapy was applied to all types of LM. For venous malformations, we employed a combination of sclerotherapy and surgical treatment, depending on the size of the venous malformation. Excellent results (complete regression of the malformation) were achieved in 65% of cases with a single sclerotherapy treatment, 23.1% achieved excellent results with two sclerotherapy sessions, and 7.7% achieved excellent results with three or more sclerotherapy sessions.

Conclusion: This study determined the prevalence of children with this pathology by gender, age, type of vascular malformation, associated syndromes. The treatment approach depends on the type of malformation, its size, localization, and functional impairments. Sclerotherapy is the gold standard for treating this type of malformation and represents the first line of treatment. Sometimes, a combined therapy is needed to achieve the desired results. A multidisciplinary approach is essential for managing pediatric vascular anomalies.

KEYWORDS: Lymphatic malformation, venous malformation, bleomycin sclerotherapy, surgical treatment.

СОДРЖИНА

ИЗЈАВА	2
БЛАГОДАРНОСТ	3
ПОСВЕТА.....	4
ИЗВАДОК.....	5
АВСТРАСТ.....	7
ЛИСТА НА КРАТЕНКИ	11
1. В О В Е Д.....	12
1.1. ИСТОРИЈАТ	12
1.2. ВАСКУЛАРНИ МАЛФОРМАЦИИ ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ.....	14
1.2.1. Дефиниција и поделба на васкуларните аномалии	14
1.2.2. Дефиниција и поделба на васкуларните малформации	17
1.2.2.1. Дефиниција и поделба на лимфатичните малформации.....	17
1.2.2.2. Дефиниција и поделба на венските малформации	19
1.2.2.3. Природна еволуција на лимфатичните и венските малформации и нивни компликации	20
1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ВАСКУЛАРНИТЕ МАЛФОРМАЦИИ.....	22
1.4. ЕТИОЛОГИЈА НА ВАСКУЛАРНИТЕ МАЛФОРМАЦИИ.....	22
1.5. ДИЈАГНОЗА НА ЛИМФАТИЧНИТЕ И ВЕНСКИТЕ МАЛФОРМАЦИИ .	23
1.5.1. Пренатална дијагноза	23
1.5.2. Клиничка презентација	24
1.5.3. Лабораториски анализи.....	24
1.5.4. Радиолошка евалуација.....	25
1.5.4.1. Нативна РТГ	25
1.5.4.2. Ултрасонографски преглед.....	25
1.5.4.3. Магнетна резонанца.....	27
1.5.4.4. Компјутерска томографија.....	29
1.5.4.5. Биопсија	30
1.5.4.6. Диференцијална дијагноза	31
1.6. ТРЕТМАН НА ЛИМФАТИЧНИТЕ И ВЕНСКИТЕ МАЛФОРМАЦИИ	37
1.6. ТРЕТМАН НА ЛИМФАТИЧНИТЕ И ВЕНСКИТЕ МАЛФОРМАЦИИ	37
1.6.1. Конзервативен третман	37
1.6.3. Хируршки третман	41
1.6.4. Комбиниран третман на лекување на ЛМ и ВМ	41
1.6.5. Ласер терапија и електрокоагулација	41

1.6.6. Ургентен третман кај лимфатичните малформации	42
2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО	43
3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	44
3.1. Главна цел.....	44
3.2. Специфични цели.....	44
4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ.....	45
4.1. Дизајн на истражувањето	45
4.2. Примерок на истражувањето	45
4.2.1. Карактеристики на испитаниците	45
4.2.2. Критериуми за селекција	46
4.2.3. Процедура за склерозација со блеомицин.....	46
5. РЕЗУЛТАТИ.....	48
6. ДИСКУСИЈА.....	75
7. ЗАКЛУЧОЦИ	79
АНЕКС I.....	85
АНЕКС 2.....	87

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

АВФ – Артериовенска фистула
АВМ – Артериовенска малформација
BRAF – Human Reconstituted Protein.V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
ЕХО – Ехосонографија
EXIT – Ex utero intrapartum treatment
GLUT-1 – Гликоза транспортер ген тип 1 на плазма мембраните на клетките на цицачите
I.V.D. – Jugular vein distention
I.P.T. – Интермитентна пневматска компресија
ISSVA – International Society for the Study of Vascular anomalies
КС – Крвна слика
КМ – Капиларна малформација
ННТ – Херeditарна хеморагична телеангиектазија
ЛМ – Лимфатична малформација
ЛИК – Локална интраваскуларна коагулација
M-TOR – Mammalian Target of Rapamycin
MAP-2-protein2 – Протеин 2 поврзан со микротубулите кај луѓето кој е кодиран од генот MAP2
MR – Магнетна резонанца
PIK3CA-Phosphatidylinositol 3 – kinase Catalytic Alpha
PROS-PIK3Ca-Related-Overgrowth Spectrum
Prox-1- Prospero Homeobox 1 - like Protein -1
RAS – Рат саркома вирус кој е во групата на протеин т.н. small GTPase инволвирани во трансмисија на сигнали
СЕ – Седиментација на крв
ВМ – Венска малформација
ВВМ – Верукозна венска малформација
WT1 – Ген кој е одговорен за инструкцијата неопходна за развој на бубрегот и гонадите

1. В О В Е Д

1.1. ИСТОРИЈАТ

ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) – Меѓународно здружение за проучување на васкуларните аномалии го дава класификациониот систем 2018 кој прв ја опишува разликата помеѓу васкуларните тумори и васкуларните малформации. Ова е од посебна важност за третманот и диференцијалната дијагноза на васкуларните аномалии со хемангиомите. Лимфатичните малформации за првпат се опишани од Redenbacher во 1828 год., како бенигни лезии кои вклучувале lymphangiomi, cyst lymphangioma, lymphatic malformation, hygroma, hygroma cystic и cystic hygroma. Прва линија на терапија за васкуларните малформации била оперативната ексцизија, но ризикот за компликации и високиот процент на рекуренции доведува до помалку инвазивен пристап со склеротерапија. Во последниве 30 години склеротерапијата претставува алтернатива за третманот на васкуларните малформации кај детската патологија. Различни склерозирачки агенси и инјекции се документирани во литературата со различни степени на успех. Оттогаш различни склерозантни средства се користени за третман на васкуларните малформации со различен успех.

James Wardrop., лондонски хирург прв ја препознава разликата меѓу хемангиомите и останатите васкуларни малформации во 1818 год. James Wardrop (1782 – 1804) бил хирург офталмолог, член на кралскиот колеџ на хирурзите во Единбург. Се едуцирал и во Лондон, Париз и Виена. Прв ги публикува третманите со дистална лигација на васкуларните аномалии - анеуризми.

Пред третманот на склерозација на васкуларните аномалии се лекувани со хирушка ексцизија или лигација на хранителните артерии, кои имаат огромен ризик од хеморагија која може да биде и фатална..

Иницијалата дескрипција на ЛМ е од 1843 год. од Wernher. Авторот го рапортира првиот случај на цистичен хигром.

Bill и Summer во 1965 год. опишуваат дека цистичниот хигром и лимфангиомот се варијанти на ист ентитет.⁴

Jackson и соработниците во 1993 год. даваат шема на класификација на васкуларните аномалии, кои се делат на: 1. хемангиоми и 2. васкуларни малформации и тоа: лезии со висок проток - high flow – (АВ фистули и АВ малформации), лезии со низок проток -slow flow – венски малформации и 3. лимфовенски малформации. Оваа класификација е лесна за клиничката пракса, но не помага секогаш да одговори на прашањето „што да се прави“ и „кога да се прави“. Овие автори опишуваат студија од 207 пациенти со хемангиоми, васкуларни малформации и лимфовенозни малформации кои се третирани со хирушка ексцизија во период од 1980 до 1990 година.

Лекувањето на кожни васкуларни лезии е отежнато од различната и понекогаш збунувачка номенклатура што еволуирала од незнаење на патофизиологијата на овие лезии. Класификациите во литературата нудат низа мешани хистолошки и описни термини за истите¹. Хемангиом е користен како општ збор за опис на различни васкуларни лезии со различни етиологии и природни историјати. Тој е најчестиот тумор во детството, познат како „јагода“, „капиларен“, „јунивенилен“ или „клеточен“ хемангиом кој најчесто има спонтан инволуција. Сепак, овие вински дамки, кои никогаш не се повлекуваат, исто така, се класифицирани како капиларни хемангиоми. За жал, хистолошкиот термин кавернозен е клинички користен за опис на васкуларни лезии кои се повлекуваат и ретко инволуираат. Лезиите од лимфатично потекло, наречени лимфангиоми, растат заедно со растот на детето или можат да се подобрат со

времето или дури и да исчезнат. Хибридни термини, како капиларно-кавернозен хемангиом и лимфангиохемангиом, ја надополнуваат литературата и понатаму претставуваат фактор на збунување. Хамартија (грчки, hamartia, „грв“) е дефинирана како било кој развоен дефект. Albrecht вовеле хамартом за опис на пролиферативни лезии од развојно потекло, како неврофиброматоза и хепатални васкуларни лезии. Сепак, хамартома е премногу сеопфатен термин и истиот би можело да се примени на било која лезија која хистолошки покажува пролиферација на клетките со нормално присуство на ткиво. Сепак, тековната терминологија за васкуларните лезии е доволна да ги збунат патолозите и клиничарите.

Историски гледано долго време се дискутирало дали васкуларните лезии се развојни малформации или истите се видови на неоплазија. Dupuytren овие лезии ги нарекол „срекитли тумори“. Се сметало дека васкуларните лезии биле „произведени од желбата на мајката за одредени нешта или нејзиното одбивање кон нив; оттука овие знаци личат на дудинки, јагоди, грозје, борови, сланина и слично.“ Viechow ги сметал овие лезии за васкуларни тумори и ги класифицирал според структурата на крвните садови, како: *ангиома симплекс*, *ангиома кавернозум* и *цистоиден ангиом*. Тој верувал дека еден тип може да се трансформира во друг преку клеточна пролиферација или дилатација на садовите. Wegner, откако студирал кај Вирхов во Берлинскиот патолошки институт, предложил слична хистоморфолошка класификација на лимфатични лезии која се користи и денес: *лимфангиома симплекс*, *кавенорнозум* и *лимфангиома цистоидес*². Тој верувал дека овие лезии настануваат од лимфатична инфламација и дилатација, малформација и ендотелна пролиферација. Stout и Lattes вклучуваат вариетети од овие лезии, било конгенитални, било стечени, под наслов *ангиоматози*³. Овие автори пролиферативните лезии кај детската популација ги делат на бенигни хемангиоепителиоми и хемангиоендотелиоми за малигните неоплазми.

Во поглед на лекувањето на лимфатичните и венските малформации традиционално се употребувал хируршкиот третман кој носел висок степен на рекурентност, големи лузни и оштетување на лококалните нерви (12.5 % до 44 %). Минимално инвазивниот третман на лекување со тек на времето станал метод на избор и златен стандард во лекувањето. Во последните 30 години склеротерапијата е метод на избор пред оперативниот третман кај деца. Различни склерозирачки агенси се документирани во литературата со различни успеси. Поради ова не постои јасен протокол која склеротерапија е индицирана и која има најоптимален бенефит.⁵

Прв случај на лимфатични малформации третиран со склеротерапија е опишан во 1933 год. со користење на sodium morrhate и е објавен истата година.

Блеомицинот иницијално се открива како антитуморски лек во 1965 год., потоа се откриваат неговите дејства како инхибитор на ДНК синтезата и неговиот инфламаторен ефект врз ендотелијалните клетки.

Yoshiki Ryoma и соработниците објавуваат труд во 2004 год. каде е опишана употребата на пицибанилот во Јапонија од 1975 година, и ги интерпретираат резултатите од пицибанилот како склерозантно средство.⁶

Првата објавена блеоцин склеротерапија е во 1977 год. со добри резултати.

Истражувањата од 1980 год. до 2009 год. преку студии од MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL ги покажуваат следниве резултати. ОК-432 не е одобрен од Агенцијата за храна и лекови и му е потребна посебна диспензија во Канада.

Ogita и соработниците во 1987 год. даваат иницијална дескрипција на ОК 432 (пицибанил) за неговата употреба за склерозација на макроцистичните лимфатични малформации.⁷ Бројот на sukcesивните третмани не е дискутиран во поголем број на студии, но обично е 2 до 3 третмана дадени во 4 до 8 неделен интервал.

Алкохолната солуција не е долго достапна во Канада, но се користи во Франција. Поголем број компликации се опишани со употребата на алкохол вклучувајќи и нервни повреди особено на главата и на вратот. Сепак, нема консенсус кое склерозантно средство има најдобра ефикасност во лекувањето и најмалку компликации. Најефикасен со поголема 50 % регресија на симптомите има Bleomycin во 92 % од случаите, споредено со ОК432 кој има повлекување поголемо од 50 % во 75 % од случаите и Doxusuclyne регресија до 86 % во 50 % од случаите. Pinguanmycin користен во Кина каде се опишува комплетна регресија од 52 % и добра меѓу 91 % од случаите. Истиот е опишан како средство за склерозација за првпат во оваа земја.⁸

Во Јапонија во 1975 год. ОК432 е достапен за генерална употреба.

Опишан е третманот со Picibanil на ЛМ на глава и врат кај деца од Rebuffini и соработниците во 2012 година.⁹

Malik и соработниците во 2016 год. се последователните автори кои ја опишуваат ефикасноста од склерозацијата од пицибанил, но ги вклучува и другите средства за склерозација.

Alcoholic solution не е одобрена во Канада, но се користи во Франција.

Искусството за користење на лекови за третман на макроцистичните лимфоматични малформации и нивната употреба во САД е опишано во 1992 год., компарирано со традиционалната хирургија.

При третманот на венски малформации кај деца, опишани се повеќе трудови каде се направени компарации меѓу резултатите со блеомицин и етанол.

Zhang J. Li.¹⁰ ги споредува резултатите на венски малформации третирани со апсолутен алкохол и третирани со блеомицин кај детската популација. Ефектот бил анализиран за 6-24 месеци, средно 15 месеци, по третманот. Групата третирана со апсолутен алкохол имала поголем ефект во редукција на венската малформација, но поголем број на несакани ефекти како: кожни некрози, локални отоци, мускулни фибрози и мозочен емболизам. Апсолутниот алкохол бил со поголем куративен ефект, но инциденцата на несакани ефекти е поголема од блеомицинот.

Songsaeng D.¹¹ пишува студија на склерозација на венски малформации кај деца со 95 % алкохол, блеомицин и комбинација на двата лека. Кај групата третирана со блеомицин, редукцијата на венската малформација е поголема од 75 %, а со апсолутниот алкохол е поголема од 95 %.

1.2. ВАСКУЛАРНИ МАЛФОРМАЦИИ ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ

1.2.1. Дефиниција и поделба на васкуларните аномалии

Според International Society for Study of Vascular Anomalies (ISSVA) васкуларните аномалии се поделени во две големи групи: васкуларни тумори и васкуларни малформации. Васкуларните тумори кај деца според патохистологијата се поделени на: бенигни, локално агресивни (гранични васкуларни) тумори и малигни васкуларни тумори. Најчести тумори од васкуларно потекло во групата на бенигни тумори кај деца се: инфантилни хемангиоми, конгенитални хемангиоми (рапидно инволуирачки, неинволуирачки и партијално инволуирачки), пиогени грануломи, хемангиоепителиоми и други. Под други се подразбираат микровенуларни хемангиоми, гломерулоидни, хобнаил хемангиоми, интраваскуларни-папиларни ендотелијални. Групата на локално агресивни тумори од васкуларно потекло опфаќаат Капоши форма на хемангиоендотелиом, папиларен интралимфатичен ангиоендотелиом, ретиформ, композит и псевдомиоген хемангиоепителиом, Капоши сарком и др. Во групата на малигни васкуларни тумори, како најпознати, спаѓаат ангиосарком и епителоиден хемангиоендотелиом.

Васкуларните малформации се класифицирани врз основа на динамичноста на протокот како лезии со низок проток - slow flow (венозни, лимфатични и капиларни малформации) и лезии со висок проток - high flow (артериовенски малформации, артериовенски фистули и артериски анеуризми/ектазии/стенози).^{13,14} Во групата на едноставни васкуларни малформации спаѓаат: капиларните малформации, лимфатичните малформации и венските малформации. Капиларните малформации од своја страна се делат на: невус симплекс (ангелски бакнеж) телеангиектазии, ретикуларни капиларни малформации, капиларни малформации во склоп со окуларни промени (Sturge-Weber Sy) и др.

Лимфатичните малформации се поделени на: макроцистични, микроцистични ЛМ, мешан тип на истите, примарен лимфедем, стечени лимфатични аномалии, генерализирани лимфатични аномалии и други. Венските малформации се поделени на: обични ВМ, фамилијарни кутани ВМ, верукозни венски малформации, гломувенски малформации и други.

Васкуларните аномалии се поделени на комбинирани васкуларни малформации и комбинирани васкуларни малформации асоцирани со други аномалии.¹⁵

Комбинирани васкуларни малформации претставуваат комбинација од кои било васкуларни малформации:

- капиларно-венска малформација,
- капиларно-лимфатична малформација,
- капиларно-лимфатична-венска малформација,
- лимфатично-венска малформација,
- капиларно-лимфатична-артериовенска малформација,
- капиларно-лимфатична-венска -артериовенска малформација.

Комбинирани васкуларни аномалии се васкуларни малформации асоцирани со други аномалии, најчесто од групата на лимфатичните малформации. Васкуларните аномалии можат да бидат дел од епонимус синдромот како на пр. Klippel-Trenaunay Syndrom, Cloves Syndrom, Maffucci Syndrom, Proteus Syndrom, Clapo Syndrom, Sturge-Weber Syndrom и во склоп на други синдроми.¹⁶

Klippel-Trenaunay Syndrom (KTS) се карактеризира со постоење на капиларни, венски, лимфатични малформации и варијабилен раст на меките ткива и коските на афектираните екстремитети. Оваа состојба за првпат е опишана во 1900 год. од француските научници Maurice Klippel и Paul Trenaunay, по што го добила името. Претставува ретко конгенитално заболување кое инволвира проблеми во развојот на одредени крвни садови, меки ткива на кожата и мускулите, коските и васкуларни промени. Се карактеризира со port-wine stain (капиларни промени на кожата како флека од вино), кои го менуваат колоритот со тек на годините, присуство на венски малформации кои ги зафаќаат и длабоките вени на нозете, рацете, абдоменот и карлицата, истите не се повлекуваат со текот на годините; раст на коските и меките ткива, присуство на лимфатични системски малформации, други состојби како глауком катаракта и слично. Причината за ова заболување е мутација на PIK3CA генот. Синдромот не е наследен, но ризик фактори во одредени семејства постојат. Доколку родителите имаат едно дете со KTS, можноста за друго дете со истото заболување се смета за несреќа. Компликации од ова заболување се кожни улцери и инфекции, венски тромбози, пулмонални емболии, внатрешни крварења, суперфицијални тромбофлебиди, хронични болки. Дијагнозата се поставува со ЕХО преглед, МР, МР ангиографија, СТ, СТ ангиографија, генетски иследувања, венографија. Третманот е мултидисциплинарен: компресива терапија со бандажирање, интермитентна пневматска компресија, грижа за кожните инфекции и улцери, емболизација, ласер терапија, физикална терапија, ортопедски помагала, склеротерапија, медикаментозен топилен сиролимус, оперативен третман.

Соматска мутација на PIK3CA (phosphatidylinositol-4-5-biphosphate 3 kinase, catalytic subunit) е идентифицирана кај KTS. Овој синдром ги афектира долните екстремитети подеднакво унилатерално десната или левата страна. Првите клинички знаци се на раѓање на детето и прогредира со растот на детето. Капиларната манифестација на оваа болест се црвени или пурпурни промени во ниво на кожа присутни 90 % до 100 % од случаите. Венските малформации се видени од 70 % до 100 % од децата и се суперфицијални или длабоки венски промени кои се карактеризираат со аплазија и/или хипоплазија на валвуларна инкомпетенција. Лимфатичните малформации се видени во 15 % до 50 % во случаите – мускулоскелетните променоткивна и коскена хипертрофија, синдактилија, полидактилија и клинодактилија. МРИ и МРВ се користат за евалуација на дијагнозата. Елевација на Д-димери е најдена кај поголем број пациенти.

Терапија – мултидисциплинарниот пристап е оптимален кај овие пациенти. Негата на кожата е важна за превенција на суперфицијалната инфекција и крварење. Компресивни чорапи, елевација на екстремитетот, интермитентна пневматска компресија, склеротерапијата се користи за постигнување на капиларни, венски и лимфатичните малформации. Ласер терапијата се употребува за port-wine промените. Sirolimus терапија се употребува против коагулопатија, намалување на болката, подобрување на квалитетот на животот. Rapamycin е релативно нова терапија која може да помогне во прогресијата на васкуларните малформации.

Диференцијална дијагноза – CLOVES Syndrom (конгенитален липоматозен раст, васкуларни малформации од различен тип (КМ, ВМ, ЛМ) со епидермални невуси и скелетни абнормалности), FAO (фиброзно-адипозен раст). Компликации се можни како крварење од гастро-интестинален тракт, длабоки венски тромбози и ризик од пулмонална емболија.

Maffucci Syndrom^{17,18,19} е екстремно ретко заболување кое се карактеризира со бенигнен раст на 'рскавицата (енхондроми), скелетни деформитети и кутани лезии од абнормални крвни садови од групата на венски малформации. Maffucci Syndrom се манифестира со неканцероген раст на коските (особено на рацете и стапалата) што резултира со деформитети и фрактури. Овој синдром се открива на раѓање, но обично околу петтата година. Пратен е со васкуларна малформација или хемангиом на која било локализација. Ризикот за појава на малигном на коските постои - хондросарком, но кај овие пациенти е зголемен и ризикот од оваријални и хепар карциноми. Maffucci Syndrom за првпат е опишан во 1881 година и истиот не е наследен. Кај поголем број пациенти има мутација на IDH1 или IDH2 генот.

Gloves Syndrom се карактеризира со промени од типот на ЛМ, ВМ, КМ со или без АВМ и липоматоза по телото, чорапи и ракавици. За првпат овој синдром е опишан во литературата во 1990 година. Се карактеризира со температура, пруритус, лимфаденопатија едем и еритем на дисталниот дел на екстремитетите како ракавици и чорапи. Причината е вирусот parvovirus B19, одредени лекови (триметроприм/сулфаметаксон или хемотерапија).

Proteus Syndrom^{20,21} се карактеризира со КМ, ВМ и /или ЛМ и асиметричен раст на одредени делови на телото. Овој синдром претставува ретко генетско заболување. Инциденцата е 1:1 000 000 новородени. Органите и ткивата афектирани од овој синдром се карактеризираат со непропорционален раст од останатите органи во телото. Обично првите симптоми се појавуваат во периодот од 6 до 18 месеци старост на детето. Ова заболување се карактеризира со прогресивната мускулно-скелетна малформација, васкуларни малформации, кожни промени и белодробни промени се карактеристични за овој синдром. Заболувањето е предизвикано од мутација на генот AKT1, но одредени истражувања покажуваат и мутација на генот PTEN локализиран на 10. хромозом. Синдромов за првпат е опишан во 1979 година од Cohen и Nauden. Лекувањето е комплексно и опфаќа мултидисциплинарен пристап од педијатар, детски хирург, ортопед и генетичар.

Присуството на артерио-венски малформации, капиларни малформации и пораст на екстремитетите е посебен ентитет наречен Parker-Weber Sy.

Sturge-Weber Syndrom (SWS) се карактеризира со КМ на лицето и лептоменингиите, очни аномалии, коскени аномалии и мекоткивен раст. SWS е состојба присутна од раѓање на детето. Се карактеризира со проширени крвни садови на лицето во вид на port-wine (флеки од вино), кои се влошуваат со растот на детето, присуство на ангиоми на лептоменингиите, пореметување на когнитивната способност, окуларни промени, глаукоми, мигренозни болки. Очекувањата се различни кај секоја индивидуа и зависат од симптомите.²²

Baunayan-Riley-Ruvalcaba Syndrom (BRRS) е ретко генетско пореметување кое е присутно од раѓање и се карактеризира со макроцефалиа, пигментни макули, хамартроми, васкуларни малформации, невромускуларни хипотонии, различен степен на аутизам и/или интелектуална попреченост.²⁷

Multifocal lymphangioendotheliomatosis или познато како congenital cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia е состојба која се презентира при

раѓање со бројни темно црвени плаки на кожата од неколку сантиметри и тромбоцитопенија, како и васкуларна малформација во ГИТ (гастро-интестинален тракт), во коски, во хороиден плексус, во слезинка. Дијагнозата на ова заболување може да е предизвикувачка заради реткоста на болеста и фенотипската варијалбилност. Нема консензус за оптималниот менаџмент и траењето на третманот на ова заболување.

Постојат и други поделби на васкуларните малформации.

Табела А

Класификација на васкуларните аномалии според Wassef et Al.

Васкуларни малформации	Васкуларни тумори:
- едноставни (капиларни-венозни-лимфатични-артериовенски фистули)	- бенигни
- комбинирани – комбинација од едноставни васкуларни малформации	- локално агресивни
- васкуларни малформации асоцирани со синдроми	- малигни

Според Hamburg класификацијата од проф д-р Стефан Белов издадена во 2013 година, васкуларните аномалии се поделени во 5 групи: артериски, венски, артериовенски, лимфатични и комбинирани васкуларни аномалии.

1.2.2. Дефиниција и поделба на васкуларните малформации

1.2.2.1. Дефиниција и поделба на лимфатичните малформации

Лимфатични малформации (ЛМ) се вродени бенигни малформации со бавен проток составени од абнормална цистична дилатација на лимфатичните садови²³. Терминот лимфангиоми е напуштен. Обично се идентифицираат на раѓање на детето или во првите две години од животот. Инциденцата на лимфатичните малформации е 1.5-2.8 % на 2000-4000 живородени деца со речиси еднаква застапеност помеѓу половите. Според длабочината на ткивото кое го зафаќаат ЛМ се делат на површни или суперфицијални и длабоки или профундни. Површните зафаќаат кожа, мукоза, поткожа, а длабоките ги зафаќаат подлабоките слоеви и висцералните органи.

Cutaneus lymphangioma circumscriptum (CLC) се ретка конгенитална малформација на суперфицијалните лимфатични канали, кои се манифестираат како изолирани или асоцирани со длабоки лимфатични малформации или со одредени синдроми (Proteus Syndrom, Cobb Syndrom, Marffuci Syndrom). Дермоскопијата покажува лакуни со темна колоритност со дифузни септи. Магнетната резонанца ги опишува како серпигинозни супкутани структури со изодентен сигнал T1 и хиперинтензивен сигнал T2. ПХ наод покажува лимфатични канали со папиларен дермис на сидовите и жлездест хијалин материјал со можна појава на еритроцити во луменот.

Површните лимфатични малформации ја афектираат кожата и мукозата, особено главата и вратот, горните екстремитети, градите и оралната шуплина. Се карактеризираат со транспарентни везикули од 2mm до 4mm со различен колорит од присуството на хемоглобин, познато како frog spat (јајца од жаба или желатински клетки во форма на јајце). Можат да имаат хиперкератотични и/ или верукозни плаки.

Диференцијално дијагностички: herpes zoster, mollusum contagiosum, angiosarcoma, hemangioma, epidermal nevus, angiokeratoma и leiomyoma.

Лекување: хируршкиот метод е метод на избор на лекување со низок степен на рекурентност, после неинвазивните методи на терапија, склеротерапија, каутеризација, криотерапија, радиотерапија, CO₂ ласер и термоаблација.

Поделба според типот на ЛМ

ЛМ се делат на макроцистични, микроцистични или мешани лезии. Според големината на цистичната формација на ЛМ во групата на макроцистични се оние со присуство на цисти поголеми од 0.5 cm до 1 cm, микроцистични со цисти под 0.5 cm и мешани ЛМ кои содржат мали и големи цисти – поделба според Ogita⁷. Микроцистичните лезии можат да се појават насекаде по телото. На пример: ЛМ во букалната или орбиталната регија се секогаш микроцистични, ЛМ во паротидната регија, максиларната, цервикалната, аксиларната и ингвиналната се макроцистични или мешан тип¹. Една хипотеза објаснува дека создавањето на макроцистичните лимфатични малформации може да се појави во зони со врзно ткиво со што прави експанзија во околното ткиво. Микроцистичните лимфатични малформации можат да се појават во региони каде анатомијата на ткивото е покомпактна со фибромускулатура или glandуларно ткиво.

Lymphangiomatosis е ретко заболување кое се карактеризира со пролиферација на лимфатични васкуларни структури кои го инволвираат дермисот, мекото ткиво, коските и паренхиматозните органи (плевра, хепар, лиен, врат). Причината за ова заболување се абнормални лимфатични садови кои се формираат за време на ембрионалниот раст. Со текот на растот овие неканцерогени цисти предизвикуваат оштетување на ткивата, коските и органите. Поради ледирање на органот, хилозна ефузија и/ или дисфункција на органот можат да предизвикаат и смртни последици. Третман на лимфангиоматозата е со склеротерапија која се претпочита за длабоките лезии, хируршка ексцизија за површните лезии, крио терапија и/ или комбинација на истите.

ЛМ и Лимфедема. Ова се две групи на промени кои се разликуваат по етиологијата, нивната клиничка слика и начинот на лекување. Примарниот лимфедем се карактеризира со аугментација на ткивото, присуство на кутана фиброза која ја следи хипоплазија или хипофункција на примарните лимфатични садови, стаза на лимфата и кутана фиброза. Во ЛМ мутација на соматскиот антиген P1K3CA е идентифицирана во одредени случаи. Во примарниот лимфедем е идентифицирана мутација на VEGFR3, VEGFC, FOXC2 и други гени.

Класификација на ЛМ според локализацијата по Serreset al. 63

Stage 1 – унилатерална инфрахиоидна локација

Stage 2 – унилатерална супрахиоидна локација

Stage 3 – унилатерална инфрахиоидна и супрахиоидна локација

Stage 4 – билатерална инфрахиоидна локација

Stage 5 – билатерална супрахиоидна и инфрахиоидна локација.

Класификација на ЛМ и зафатеноста на јазикот според Wiegand et al.²⁵

Stage 1 – Изолирани суперфицијални микроцистични ЛМ

Stage 2 – изолирани микроцистични суперфицијални со инфилтрација на лингвалната мускулатура.

Stage 3 – микроцистична ЛМ со зафаќање на букалната површина

Stage 4 – ЛМ која е инфилтрирана на јазикот, устата и цервикалните структури.

Постојат и други дополнителни класификации, како на пр., Berg et al. за ларингеална распространетост на ЛМ.

Програма за лимфатичните малформации е посебна во Boston Children's Hospital. Таа е водечки лидер во дијагнозата, третманот и истражувањата на комплексни лимфатични заболувања. Тим од специјалисти кои вклучуваат хематолози, онколози, интервентни радиолози, општи хирурзи, максилофацијални хирурзи, пластични хирурзи со високо квалификувани анестезиолози, работат заедно на третманот на овие аномалии. Грубата поделба е базирана на клиника на промената и тоа на:

- Спонгиформи малформации,
- Флебектазии,
- Анеуризматични и
- Ретикуларни малформации.

Заклучок: Лимфатичните малформации се вродени васкуларни малформации со бавен тек. Тие можат да бидат симптоматски во пренаталниот период или подоцна во животот. Дистинкцијата на макроцистични, микроцистични или мешан тип е услов за терапијата и прогнозата на истите.

1.2.2.2. Дефиниција и поделба на венските малформации

Венските малформации ⁶⁵, ⁶⁶ се тип на васкуларни малформации кои резултираат со абнормален раст на вените кои стануваат проширени поради грешка во васкуларната морфогенеза. Припаѓаат на групата на васкуларни малформации со бавен проток составени од капилари, вени и/или лимфатични садови.

Венските малформации, особено екстензивните венски малформации, познати се по нивната асоцијација со системска коагулација. Релативно бавниот проток на овие лезии резултира со тромбоза што е тригер на фибринолитичната каскада. Присуството на ЛИК (локална интраваскуларна коагулација) кај одредени пациенти е наследно што се карактеризира со палпабилни флеболити, односно мали венски калцификати или интралуминални депозити. Пациенти со хронична ЛИК имаат ризик од системски венски тромбози, пулмонални емболии, екстензивно крварење за време на интервенција и прогресија на системска дисеминирана интраваскуларна коагулација. Затоа кај екстензивните венски малформации потребно е да се земе комплетна крвна слика, протромбинско време, време на активација на тромбoplastинско време, Д-димери и нивото на фибриноген. Елевацијата на Д-димерите е високо специфичен маркер (96.5 %) индикатор за ЛИК. Нивото на Д-димери е во корелација и со длабочината на ВМ интрамускуларната зафатеност, висцералната венска малформација и присуството на флеболити. Терапија на ЛИК кај деца нема постоечки гадлинес за мониторирање и менаџирање. Се препорачува комбинирана терапија, хируршки третман, склеротерапија.

Третман – промена во стилот на живеење и диета, бета блокери заради активитетот на срцето и низок крвен притисок, АЦЕ инхибитори за релакс на крвните садови, диуретици.

Според големината на венската малформација поделбата е во две групи:

- венска малформација со големина под 5 см,
- венска малформација со големина 5 и над 5 см.
- Поделба според асоцираност со други аномалии.

Венските малформации не секогаш се клинички евидентни при раѓање на детето сè до подоцнежниот период од животот кога растат без спонтанa регресија.

Класификација на ВМ базирана според наодот на МР според Goyal .

Gr 1 Добро ограничени, со димензија помали и еднакви на 5 см;

Gr 2 Добро ограничени, поголеми од 5 см;

Gr 2b Неограничени, помали и еднакви на 5 см;

Gr 3 Неограничени, ВМ поголеми од 5 см.

Класификација според Fayad . базирана според наодот на МР:

Тип 1 - изолирани промени без венска дренажа;

Тип 2 - ВМ со дренажа во нормалните вени;

Тип 3 - ВМ со дренажа во диспластични вени;

Тип 4 - Присутна венска екстазија.

1.2.2.3. Природна еволуција на лимфатичните и венските малформации и нивни компликации

Природна еволуција на лимфатичните и венските малформации и нивни компликации

Макроцистичните лимфатични малформации се генерално видливи на самото раѓање, како помала или поголема волуминозна маса, со ризик да ги компримира органите во околината²⁶. Микроцистичните лимфатични малформации можат да постанат видливи подоцна во тек на детството како волуминозна маса која прогресивно расте и секако, како форма на лимфангиоектазија (појава на везикули, хеморагија на површината на кожата и појава на кератоза со време). Спонтанa регресија на ЛМ е многу ретка, но е позната (околу 1 %). Perkins et al. опишале спонтанa регресија на цервико-фацијална лезија во период од следење една година.²⁴

Најголем процент од ВМ се присутни на раѓање, но клинички често постануваат евидентни подоцна во животот со тенденција на раст. ВМ не подлежи на регресија. Забележан е пик на прогресија на ВМ во периодот на пубертетот. Кај широките ВМ спонтаната тромбоза со присутни венски „езерца“ е опсервирана во околу 40 % од пациентите. ЛМ и ВМ можат да бидат асимтоматски сè до периодот на суперинфекција, болка, инфламација или хеморагија. Асимтоматските венски и лимфатични малформации со големина до 2 см обично не бараат третман. Но, во периодот на суперинфекција, болка, инфламација или хеморагија, предизвикува аугментација на волуменот на васкуларната малформација која е темпорерна. Аугментацијата на лезијата може да предизвика и феномен на компресија на околните органи која е од витално значење или функционални компликации.

Полот и локализацијата на ЛМ и ВМ не влијае на еволуцијата, ниту на компликациите на истата.²⁸ Малигна алтерација на лезијата е можна, но исклучително ретка.

Lymphangiosarcom е редок малигнен тумор кој за првпат е опишан од Lowenstein 1906 год. како клинички ентитет.²⁹ Причина за неговото настанување може да биде примарен лимфедем (конгенитален, адолесцентен и адултен) и секундарен лимфедем. Stewart и Treves опишуваат шест случаи на lymphangiosarcoma на горните екстремитети кои се пратени со хроничен лимфедем во 1948 год.³⁰ Сепак е редок тумор од групата на малигни тумори кој се карактеризира со абнормална колекција на протеинско богата течност на интерстициумот што резултира со опструкција на лимфатичната дренажа. Неговата инциденца е 1.6 % на 1 000 000 жители. Почест е кај жените. Ризик фактори за негово настанување се: радиотерапија, хипертензија, лимфатична блокада, мастектомија и др. Симптоматологијата се состои

од сини до пурпурни лезии генерално лоцирани супкутно често мултипни, нодуларни или склеротични. Овие лезии можат да бидат и болни. Истите брзо растат и формираат улцери. Дијагнозата се поставува на основа на земена анамнеза, клинички преглед, лабораторија (позитивни наоди на ламинин, колаген IV, CD31 и vimentin специфичен и за ангиосарком), магнетна резонанца со контрастно иследување. Третманот на ова заболување е комбиниран: хирушка ексцизија, хемотерапија и радиотерапија. Прогнозата на ова заболување е лоша. Преживувањето е од 19 месеци до 31 месец. Преживувањето на 5 години е 8.5 % до 13.5 %.³¹

Заклучок: Макроцистичните и микроцистичните лезии еволуираат различно со тек на времето. Макроцистичните ЛМ можат да регредираат поради инфламација или интрацистична хеморагија. Тоа е т.н. „природна склерозација“. Микроцистичните ЛМ имаат тенденција на прогресија со тек на времето. Инфекцијата е чест проблем кај ЛМ, особено кај супрахиоидните микроцистични или мешани ЛМ со мукозна компонента. Самата инфекција е тригер за појава на оток. Честите инфекции се мотивација за хирушка ексцизија. Самата инфекција се третира со широк спектар антибиотици и/ или кортикостероиди. Одредени студии покажуваат дека пациенти со големи билатерални или микроцистични ЛМ имаат сигнификантна лимфоцитопенија инволвирајќи ги Т и Б лимфоцитите. Венските малформации не подлежат на спонтан еволуција. Со тек на времето можат да се инфицираат, создадат флеболити, со локални па дури и општи компликации.

1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ВАСКУЛАРНИТЕ МАЛФОРМАЦИИ

Почести се површните лимфатични малформации од длабоките лимфатични малформации. Од нив 75 % се локализирани на главата и вратот. Инциденцата е 1.2 до 2.8 на 1000 раѓања.³² Утврдена е еднаква застапеност помеѓу половите. Лимфатични малформации се застапени со приближно 25 % од сите бенигни педијатриски васкуларни промени.

Конгениталните венски малформации се со инциденца од 1 до 2 на 10 000 родени, а преваленција од 1 %. Најголем процент од ВМ околу 40 % се лоцирани во регионот на вратот и главата.³³

1.4. ЕТИОЛОГИЈА НА ВАСКУЛАРНИТЕ МАЛФОРМАЦИИ

Прецизната етиологија на ЛМ е недоволно позната. Примарната лимфедимија е заболување што не е предизвикано од очигледни надворешни причини кои ги оштетуваат лимфните садови како хируршка радиотерапија или паразитарна инфекција. Неколку поттипови на примарен лимфедем можат клинички да бидат опишани и за голем број од нив идентифицирани се мутации на гените вклучени во лимфатичниот развој¹³. Понатаму мутации кои предизвикуваат дисплазија или опструкција на лимфните садови можат да доведат до хилос асцит, хилоторакс, хилурија, губење на протеини, ентеропатија или компромитирана функција на белите дробови. Голем број од мутациите поврзани со лимфаденомот го вклучуваат лимфангиогеничниот фактор на растење VEGF васкуларен ендотелијален фактор на растење-С и неговиот рецептор VEGFR-васкуларен ендотелијален рецептор на факторот на растење или нивниот надолжен сигнален систем. Овие ги вклучуваат гените за енкодирање на факторите за транскрипција FOXC2 и GATA2 што ја зголемува сигнализацијата на VEGFR3. Оваа последователно делува на ADAMTS3 (дисинтегрин и металопротеиназа со тромбосподин) – протеини кои го регулираат VEGF-С процесот и активноста на ендотелијалните фактори на раст.

Одредени автори ја поддржуваат непролиферативната теорија за настанокот на ЛМ, односно екстензивната секреција на течност, грешка во дренажата и реактивната инфламација кои создаваат цистични формации. Оваа хипотеза сè повеќе се напушта поради новите придонеси во молекуларната биологија. Соматската мутација на генот PIK3CA е идентифицирана во одредени ЛМ³⁴. Овој код е катализатор на протеин киназа PIK3. Неговата активација влијае на ангиогенезата и лимфангиогенезата, но и на клеточниот метаболизам. Сепак, прецизниот механизам на мутација на генот PIK3CA кој ја прати ембриогенезата и предизвикува малформации не е доволно расветлен. Соматска мутација на PIK3CA е идентификуван во други синдроми кои некогаш се поврзани со лимфатични или венски малформации.³⁴ ВМ типично се појавуваат спорадично во 94 %, а во останатите проценти се доминантни.

ВМ покажуваат силна асоцијација со губење на функцијата на ангиопоетин рецептор гените TIF2/TEK. Кај ВМ се идентифицирани прогестерон рецепторите како потенцијален фактор на раст при хормонални промени.³⁵⁻³⁶ Различни гени се поврзани со одредени синдроми. Пр. AKT1 ген кај PROTEUS Syndrom, IDH1 ген кај Maffucci Syndrom, PIK3CA ген кај Klippel - Treunaunay Syndrom, истиот ген кај Clapo Syndrom и Gloves Syndrom. Кај ЛМ и ВМ познат е PIK3Ca ген причинител за васкуларните аномалии.

1.5. ДИЈАГНОЗА НА ЛИМФАТИЧНИТЕ И ВЕНСКИТЕ МАЛФОРМАЦИИ

1.5.1. Пренатална дијагноза

Со развојот на феталната ехографија можат да се дијагностицираат ЛМ во 50 % до 65 %.³⁷ Во однос на гестациската недела, истите можат да се дијагностицираат во првиот триместер од бременоста меѓу деветтата и шеснаесеттата недела од бременоста, но со поголема веројатност во вториот триместер. Пренаталниот менаџмент на бебиња со лимфатични малформации зависи од состојбата на бебето и можните асоцијации со хромозомски аномалии. Сепак, за точната идентификација за ЛМ е потребна фетална ултрасонографија со висока резолуција, фетална магнетна резонанса, фетална ехокардиографија и амниоцентеза со реализација на кариотип која не е вообичаена (amniocentesis and chorionic villus sampling -CVS). Феталната ултрасонографија со висока резолуција е неинвазивна метода дозволена од посебни специјалисти. Феталната МР е исто неинвазивна метода која користи радиобранови. Оваа метода ги вклучува и мајката и детето, не е непријатна и трае околу 30 мин. Феталната ехокардиографија е дозволена од педијатриски кардиолог и е важна затоа што лимфатичната малформација може да биде асоцирана со кардијални дефекти. Хорионски вилозен примерок (CVS chorionic villus sampling) е земање на мал примерок на ткиво од плацентата и тестирано за знаци за постоење на хромозомски аномалии. Треба да се практикува меѓу десеттата и четиринаесеттата седмица од бременоста. Снимката дава прецизен детален приказ на фетусот, детектира суптилни и комплексни аномалии. Се користи секаде каде ултразвучниот преглед е инсуфициентен. Индикација за магнетна резонанца на фетус ја дава гинекологот кој ја следи бременоста. Магнетната резонанца нема радијационо зрачење како при другите рендген прегледи или компјутерска томографија. Предноста на магнетната резонанца е иследување на поголемо поле на преглед со прецизна слика на меките ткива во 3 рамнини и не бара подготовки за изведба. Диференцијалната дијагноза е со цистични тератоми, други цистични лезии во стомакот, градниот кош, ретроперотонеумот и некои миксоидни туморозни формации. Тератомите можат да имаат компонента на калцификација што ја олеснува диференцијалната дијагноза. Хипетрофично ткиво на екстремитетите (macroductyilia, sandal gap) може да биде сомнение за ЛМ. Во светот постојат т.н. центри кои се мултидисциплинарни за пренатална дијагноза за утврдување на состојбата на плодот. Лимфатичната малформација генерално не може да биде третирана пред раѓање на детето. Доколку лимфатичната малформација прави притисок на езофагусот или дишните патишта се презема т.н. EXIT (Ex-utero intrapartum tretman) специјализиран тип за царски рез, дозвола на бебето да прими кислород и нутриција од мајката додека со хирушка интервенција не се овозможи проодност на дишните патишта – трахеостома или механичка вентилација. Опцијата на третманот зависи од големината и локацијата на лимфатичната малформација. Компресијата на дишните патишта или акутната хеморагија во ЛМ е индикација за неопходен ран третман или трахеотомија за стабилизација на дишните патишта.

1.5.2. Клиничка презентација

Постнаталната дијагноза на васкуларните малформации може да биде базирана и на пренаталната дијагноза. Суперфицијалните лимфатични малформации често се видливи на самото раѓање. Понекогаш можат да станат видливи и подоцна околу втората година од животот или порано доколку се инфламираат³⁸. Макроцистичните лимфатични малформации се презентираат како поткожна маса, округла или лобулирана генерално од неколку сантиметри во дијаметар, со нормална боја на кожата, еластични и можат да се компресибилни. Микроцистичните можат да бидат исто во форма на везикули со мали хеморагии или без нив наречени лимфангиектазии³⁹. Овие можат да бидат отсутни при раѓање на детето, но и да се појават подоцна во развојот на детето. Можат да еволуираат со плаки на кератоза. Топографијата на лимфангиектазиите е во регионот на аксилата и ингвиналната регија, глутеалната регија, надворешните гениталии кои можат да се здружат со кондилони. Според волуменот и топографијата ЛМ можат да притискаат на околните структури особено ако се лоцирани на цервико-фацијалната регија (респираторни потешкотии, потешкотии во голтањето), функционални пореметувања (потешкотии во одот), потешкотии со видот (exophthalmus) и да изискуваат витален третман. Еволуција на ЛМ може да оди со епизоди на инфламација и интрацистична хеморагија.

Микроцистичните и мешовитиот тип на ЛМ имаат тенденција за прогресија. Истите можат да бидат одговорни за еден естетски хендикеп за детето и неговото семејство. Ехографијата е метод на избор за поставување на дијагнозата и типот на МЛК (макро-микро и/или мешан тип). Цистите можат да бидат анехогени или хетерогени доколку во нив има хеморагија. Се опишуваат големината на цистите над или под 1 cm, со присуство на септи помеѓу нив. Во спротивно од нив микроцистичните ЛМ се карактеризираат со изоехогеност без хиперваскуларизација со неколку милиметарски цисти.

Венските малформации обично се појавуваат кај новородените деца или во раната адултна возраст. Се карактеризираат како сина формација на кожата, мека на палпација и евентуално присуство на болка. Тие се карактеризираат со ирегуларен крвен проток и ризик за интралезиона и/или системска тромбоза. Присуството на тромбоза се манифестира со епизоди на болка или мали палпабилни суперфициални тромби. ВМ можат да бидат длабоки или суперфициални. Можат да покриваат едно или повеќе ареи на телото со фокална, мултифокална или дифузна дистрибуција. Симптомите на ВМ зависат од нивната локализација. Со нивниот раст се очекува компресивен ефект на околните органи и ткива. Позитивни клинички знаци за присуство на венска малформација се: сино односно пурпурно пребојување на кожата, евентуално присутен флеболит, мека и компресибилна маса, оток, болка, инволвирање на површните или длабоките структури.

Негативни клинички знаци за венска малформација се: присуство на пулсации, хиперемија, палпабилен локален трил.^{40,41}

1.5.3. Лабораториски анализи

Лабораториските анализи се прават врз примероци на крвта. Се иследуваат крвна слика и СЕ. Кај ВМ по потреба се испитува и нивото на Д-димери и фибриноген во крвта, протромбинско време. Кај децата со оперативен третман се испитува крвна

група и Rх фактор. Во зависност од големината и локализацијата на лезијата се требуваат крв и крвни деривати.

1.5.4. Радиолошка евалуација

1.5.4.1. Нативна РТГ

Малите лезии од типот на ЛМ и ВМ можат да бидат скриени на нативната радиографија, додека поголемите лезии од типот на ЛМ и ВМ можат да покажат присуство на локален едем на меките ткива. Доколку се работи за ВМ на нативната графика, може истата да биде асоцирана со флеболит.

1.5.4.2. Ултрасонографски преглед

Како дијагностичка метода ултрасонографијата е најчесто користена¹². Истата е неинвазивна метода, не бара посебна подготовка на пациентот. Доколку е потребно, може да се користи и ултрасонографија со доплер метода за појаснување на типот на промената.

Мекоткивна солидна маса со присуство на анехогени васкуларни простори е во прилог на ВМ. Позитивни клинички знаци за ВМ вклучуваат сина дисколорација на кожата, мека и компресивна формација со или без присуство на болка, зафаќајќи ги суперфицијалните и/или длабоките структури. Негативни знаци кои ја исклучуваат ВМ се: пулсации, трил и хиперемии. Присуството на сенка на флеболит е силен дијагностички знак за венска лезија.⁴⁰ Онаму каде има сомнение за длабоки венски лезии лоцирани во длабоката мускулатура потребна е МР.

ЛМ може да има различен изглед. Типично се гледа како недефинирано или како добро дефинирано хипоехогена маса со хетерогена ехотекстура со мултипли цистични места помеѓу нив. ЛМ на ехосонографијата се карактеризираат со цистични промени кои можат да бидат анехогени или хетерогени во случај на хеморагија во истите. Со оваа метода може да се измери и големината на цистите од 1 см и еднакви на 1 см, постоењето на септи во лезијата и понекогаш и нивото на течност во истите. Се овозможува и создавање на анатомската екстензивност на лезијата. На колор доплерот се опишува и калкулира со следнава формула:

должина x ширина x длабочина x 0.52cm - каде 0,52 е корекционен фактор

Врз основа на овој колор доплер лезиите се класифицираат како:

1. Lymphangioma simplex составени од капиларна големина на лимфатични канали;
2. Cystic lymphangioma или Cystic hygroma;
3. Cavernous lymphangioma составени од дилатирани лимфатични канали со фиброзна адвентиција околу нив.

Диференцијално дијагностички со ЛМ на овој преглед се цистичните тератоми, но битно е присуството на калцификати кои не одат во прилог на ЛМ.



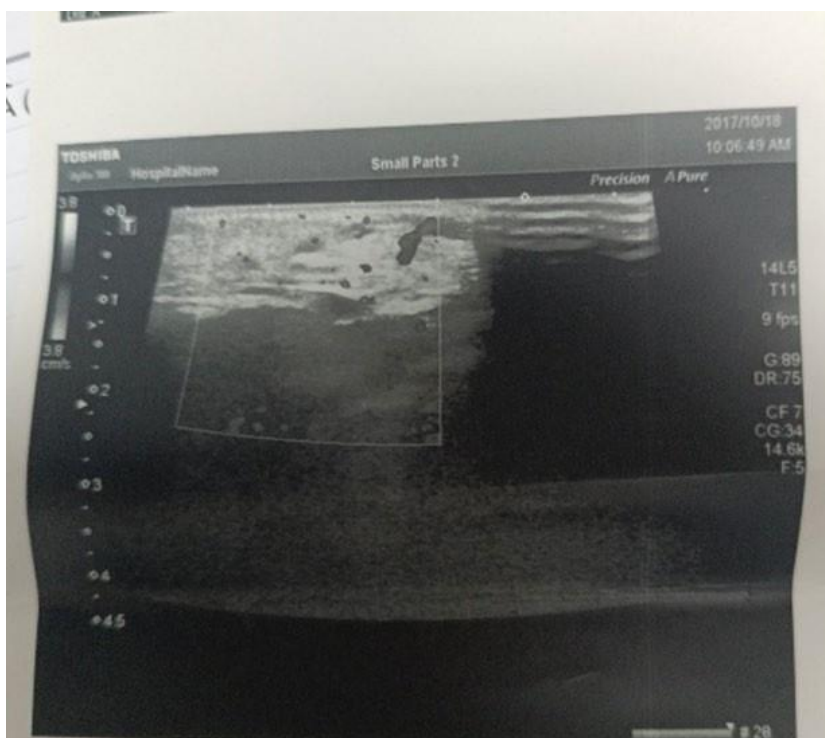
Слика бр. 1: Ултразвучен преглед при ВМ



Слика бр. 2: Ултразвучен преглед при ВМ



Слика бр. 3: Ултразвучен преглед при ЛМ



Слика бр. 4: Ултразвучен преглед на ЛМ

1.5.4.3. Магнетна резонанца

Магнетна резонанца е метод на избор за дијагноза на васкуларните малформации кој овозможува напредната неинвазивна истражување за евалуација и анатомска екстензија на лезиите. Ги опишува карактеристиките на лезијата. МР^{42,43} е посупериорна во однос на КТ за прецизна дијагноза на овој тип лезии. Истата се реализира со секвенци на T1 и T2, кои дозволуваат идентификација на инфилтрацијата во соседните структури и присуство на хеморагична течност. Во

случај на хеморагија или тромбоза T1 сигналот може да биде опсервиран кај ВМ. Присуството на калцификати, флеболити се докажува со T2 секвенцата. Магнетната резонанца овозможува дистинкција меѓу макро и микроцистичните форми на ЛМ, нивната прецизна екстензија, длабочината на малформацијата, соодносот со околните органи.

Хемангиомите типично се добро дефинирани лобулирани или хетерогени без знаци за локална инвазија. Додека повеќе секвенци покажуваат хетерогена интензивност на сигналот на масата, одредени карактеристики имаат тенденција да доминираат.

Целосниот сигнал при МР често е интермедиерен со лесно покачен (релативно до скелетно мускулен):

- Како фокална високосензитивна ареа присутна кај над 70 % од случаите;
- T2: високо интензивниот сигнал има тенденција да доминира на T2 сликите;
- Градиентно ехо: присуството на флеболитис може да покаже „blooming“ артефакт;
- T1C + (Gd): лезиите покажуваат зголемен сигнал во деловите од пределите каде има и висок и низок T2.

Некои интрамускуларни хемангиоми можат да бидат асоцирани со атрофични промени во мускулите. ВМ, ЛМ, хемангиомите користат T1 кратка секвенца и T2-W секвенца за длабока супресија на лезијата. Диференцијално дијагностички микроцистичните форми на ЛМ можат да се појават како солидни лезии најчесто инфилтративни во околината.

МР често се употребува за клиничка евалуација после склеротерапијата на овој тип на лезии.



Слика бр. 5: Магнетна резонанца на лимфатична малформација на врат



Слика бр. 6: Магнетна резонанца на лимфатична малформација на врат (профил)



Слика бр. 7: Магнетна резонанца на венска малформација на аксила

1.5.4.4. Компјутерска томографија

На КТ васкуларните малформации можат да се видат како не добро дефинирани маси од слична конзистенција на мускул. КТ може исто така да покаже присуство на асоциран флеболит. Компјутеризирана томографија со артериографија, венографија, лимфографија и изотопична лимфосцинтиграфија не се вообичаени.³⁹

Заклучок е дека ехото и магнетната резонанца се две методи за потврдување на дијагнозата и екстензивноста на лимфатичните и венските малформации.



Слика бр. 8: КТ на ЛМ на десна страна на вратот

Биолошки тестови – нема биолошки тестови за дијагноза на васкуларните малформации кои се изолирани. Во спротивно формите на васкуларни малформации придружени со синдроми се карактеризираат со елевација на нивото на Д-димери и фибриноген во крвта.

1.5.4.5. Биопсија

Биопсија е ретко потребна за дијагноза на васкуларната малформација.³⁹ Во случај на сомневање, се препорачува биопсија (одредени микроцистични или длабоки ЛМ). Биопсијата може да биде реализирана со примерок од крв за да се докаже соматска мутација (молекуларна биологија). Соматска мутација на генот PIK3CA може да биде најден во одредени синдроми (CLOVES Syndrom, Klippel-Trenaunay Syndrom).

Цитопункцијата ретко се користи за дијагноза за ЛМ и ВМ. Обично се реализира пред склерозација. Цитолошкиот наод при пункција на ЛМ е богат со лимфоцити и ретко еритроцити. Во случај на дренажа на венска малформација, течноста е исклучиво крвава, што е елемент за диференцијална дијагноза. Цитопункцијата се користи при сомнителни случаи за доутврдување на дијагнозата.

Заклучок е дека биолошките тестови кај изолираните лимфатични малформации не се корисни за дијагнозата, но можат да се искористат за терапијата.

Други тестови: Потребни се консултации со други специјалности во зависност од локализацијата и клиниката на васкуларната малформација, како на пример: офталмолошки преглед во случај на орбитална локализација, ортопедски преглед во

случај на стапало и други прегледи од различни специјалисти во зависност од локализацијата на промената.

1.5.4.6. Диференцијална дијагноза

Конгенитални цисти (цисти на тиреоглосус, тимусни цисти, цисти на брахиогеното стебло, дупликации на дигестивен систем). За потврда или исклучување на дијагнозата потребни се доиследувања и тоа: компјутерска томографија со ангиографија или компјутерска томографија со контраст.

Артериовенски малформации и артериовенски фистули – Артериовенски малформации (АВМ) претставуваат директна конекција помеѓу артериите, односно артериолите и вените бајпасирајќи ги нормалните капиларни садови со што се нарушува нормалниот крвоток и кислородната циркулација поради шантирање на крвта. Претставуваат малформации со висок флоу со можност за раст и крварење. Иако етиологијата не е сосем позната, опишани се конгенитални и пострауматски фактори. Се смета дека значајна улога во патогенезата на артериовенските малформации имаат мутации на гените на сигналниот пат RAS како MAP2, KRAS и BRAF.²⁵ Спорадичните АВ малформации се често асоцирани со мутација на одредени гени. Најчести асоцирани мутации со АВ малформации е Rendu-Osler-Weber Syndrom, познато како хередитарна хеморагична телеангиектазија (ХХТ). ХХТ се карактеризира со суперфицијални кожни лезии со потенцијална руптура презентирајќи крварење како епистаксис или гастроинтестинално крварење. Големите или широки АВ малформации обично се лоцирани на вратот, ЦНС и хепар, железо дефицитна анемија, срцеви тегоби, гастроинтестинални крварења.^{46,47}

Според системот на степенување, клиничките манифестации варираат од кожна форма со розеникаво син и топол на палпација шант до улцерација, крварење и срцева слабост со шантирање на крвта кон венскиот систем и премостување на размена на хранливи материи^{44,45}. Додатно се карактеризира со дилатирани нутритивни артерии и артериоли што се собираат во прекапиларен артериовенски шант наречен „нидус“. Артериовенските фистули се исто така аномалии со висок проток, каде постои директно поврзување на единечна дилатирана артерија со вена, без феномен на „нидус“. Можат да бидат стекнати и наследни. Се сретнуваат во пулмоналната и системска циркулација и во зависност од локализацијата можат да претставуваат значаен клинички проблем. Предоперативна емболизација и хирушка ексцизија се третман на избор на лекување кај малформациите од типот на артериовенски малформации и фистули.

Cutis marmorata telangiectatica congenita (СМТС) е ретко конгенитално заболување кое има афекција на крвни садови на кожата и ткивото под кожата кои се дилатирани и можат да бидат улцерирани и присутни кожни дефекти.^{48,49} Причината е непозната, се претпоставува употреба на лекови за време на бременоста. Не е наследна болест. Може да биде локализирана појава на делови на телото (раце, нозе) или да бидат зафатени широки ареи од телото. Компликации од СМТС се: конгенитален глауком, атрофија и улцерација на кожата, асиметрија на телото, капиларни малформации, болка, тежина и замореност на екстремитетите. Еднакво се застапени обата пола, почесто кај децата отколку кај возрасните. Нема специфичен третман за СМТС, освен симптоматска терапија и супоративна. Се зема предвид компресија на екстремитетите, ласер терапија.

Banayan-Riley-Ruvalcaba Syndrom (BRRS) е ретко генетско пореметување кое е присутно од раѓање и се карактеризира со макроцефалија, пигментни макули,

хамартроми, васкуларни малформации, невромускуларни хипотонии, различен степен на аутизам и/или интелектуална попреченост.

Multifocal Lymphangi endotheliomatosis или познато како Congenital Cutaneovisceral Angiomatosis with Thrombocytopenia е состојба која се презентира при раѓање со бројни темно црвени плаки на кожата од неколку сантиметри и тромбоцитопениа.

Верукозните хемангиоми се манифестираат речиси на раѓање или рано детство. Растот им е пропорционален со индивидуалниот раст на детето. Се карактеризираат со појава на хиперкератози и сателитски лезии со тек на времето. Спонтанa регресија немаат, но имаат ендотелијална пролиферација. Имунохистохемиски маркери се позитивни за WT1 и GLUT-1, а негативни за D2-40 и Prox-1.⁵⁰

Други малформации или тумори (тератоми, липоми, неуроиноми, саркоми, дермоидни цисти и друго) – Шваномите се обично бенигни тумори од нервно потекло кои ги опкружуваат периферните кранијални и автономни нерви. Растат многу споро. За нивно докажување магнетната резонанца се смета за посупериорна во однос на компјутерската томографија. Лекувањето е примарно хируршки.

Дермоидната циста е тумор на герминативните клетки, што значи дека потекнуваат од овариумите или тестисите. Можат да бидат бенигни и малигни. Бенигните форми се нарекуваат дермоидни цисти и нивниот состав е развиено ткиво од кожа, коса, заби или жлезди. Не предизвикуваат симптоми додека не пораснат и не вршат притисок врз околината. Имаат добра прогноза под услов да биде препознаена, дијагностицирана и навреме третирана. Третманот е хируршки.

Примарен лимфедем – lymphoedema е состојба на локализиран оток со компромитирање на лимфатичниот систем.^{51,52} Лимфедемот е честа компликација на паразитна инфекција или третман на канцер, но може да биде и генетичко пореметување. Компликации како инфекција, целулитис, лимфангитис, лимфаденитис, кожни улцери се познати. Лимфедемот асоциран со лимфангиосарком е наречен Stewart-Treves Syndrom. Мултипли синдроми асоцирани со примарен лимфедем вклучуваат Turner Syndrom, Milroy's disease и Klippel-Trenaunay Syndrom. Херидитарниот лимфедем е примарен лимфедем присутен од раѓање на детето. Фамилијарниот или спорадичниот лимфедем е поврзан со мутација на еден или двата родители на GATA2 гените. Примарниот лимфедем е апроксимативно со инциденца 1-3 раѓања на 10 000 новородени. Споредбено со секундарниот лимфедем, примарниот лимфедем е релативно редок. Дијагнозата и раната детекција е тешка.

Прв степен. Спонтан реверзибилен на елевација, постои мала brazда со едем на афектираниот орган.

Втор степен. Нема спонтанa реверзибилност на елевација.

Трет степен. Голем оток над циркумференцата над вториот градус.

Третманот вклучува компресивна терапија, добра нега на кожата, мануелна лимфатична дренажа. Хирургијата е сочувана за оние случаи кои се резистентни на конзервативен третман. Диуретиците не се корисни. Кај лица со дијагностициран лимфедем компресијата постанува императив во менаџментот, компресивно бандажирање, интермитентна пневматска компресивна терапија (ИПТ).

Milroy's Syndrome⁵³ – Се карактеризира со примарен конгенитален лимфедем кој е најчест на долните екстремитети и стапалата, Хидроцела на тестисите, уретрални промени, проминентни вени и кожни промени во вид на папиломатоза.

Можат да бидат присутни и хилоторакс, хилосасцит познато како атипичен None-Milroy Syndrom. Овој синдром е фамилијарна болест која се карактеризира со лимфедем, особено на долните екстремитети, предизвикан од конгенитални абнормалности на лимфниот систем. Претставува автосомно доминантно заболување, со инциденца 1 на 33 000 живородени деца. Присутна е мутација на FLT4 генот. За првпат е опишан 1863 година од Rudolf Virchow. Прогнозата на овие пациенти се повторувачки стрептококни целулити кои бараат антибиотска терапија и хоспитализација. Ретка, но позната е појавата на ангиосарком и лимфангиосарком.

Диференцијална дијагноза на формите на микроцистични ЛМ – ангиокератоми – Ангиокератомот или Фордисонова болест е состојба во која се појавуваат мали темни дамки на кожата насекаде по телото. Овие лезии се составени од капилари кои се проширени, груби се при допир и се мали црвеникаво-виолетови дамки над кожата. Истите можат да бидат во склоп на генетско нарушување познато како Фабриова болест. Ангиокератомите се обично безопасни и за нивно докажување се зема биопсија. Се лекуваат со електродесикација, ласерска терапија и криотерапија.

Молуска контагиоза – претставува меуреста брадавица на кожата со големина на топушка од игла или големина на грашок. Ова е бенигна феномен. Молуската се пренесува преку мали дефекти на кожата. Се јавува при слабост на имунолошкиот систем. Многу редок е ризикот од сепса и можноста од летален исход. Третманот е цедење на молуските, криотерапија, аблација со ласер. Хируршките мерки секогаш треба да бидат претпазливи заради ризикот од лузни.

Кондиломи се вирусни заболувања и се третираат конзервативно на Клиниката за инфективни болести или Дерматовенерологија.

Инфантилни длабоки хемангиоми

Предоперативната дијагноза на длабоките хемангиоми е многу тешка и често се препознава за време на хируршката интервенција. Затоа претставуваат одредена енигма. Интрамускулните хемангиоми се ретки и обично се застапени со 0.8 % од сите хемангиоми. Оваа состојба е ретко дијагностицирана предоперативно. Fersusson рапортира дека појавата на интрамускулните хемангиоми клинички се со пропуштена дијагноза во повеќе од 90 % од случаите. Радиографски се презентираат со мекоткивна маса со или без мултипни калцификати. Хистопатолошки се карактеризираат со мускулно ткиво, сидови на крвни садови (најчесто од типот на капиларни крвни садови), ареи на хеморагија и зони на калцификација. Во поглед на хистопатологијата туморот може да биде класифициран во 3 типа: капиларен, кавернозен нодуси и мешан тип. Rogaski и сор. опишуваат серија од 41 пациент каде не може да најде широк крвен сад за емболизација која претставува една од методите на лекување. Магнетната резонанца е најуспешната метода на евалуација на длабоките хемангиоми. Обично симптоматологијата е зависна од големината и локализацијата на формацијата. Третманот покрај емболизација е и тотална ексцизија – ресекција во блок.

Human glucose transporter protein (GLUT-1) идентифициран од North е суплементарен за прогнозата на одреден тип васкуларни тумори и диференцијална дијагноза меѓу васкуларните аномалии, затоа што е специфичен маркер. North и соработниците⁵⁵ ги студирале имунохистохемиските маркери на GLUT-1 во бројот на васкуларните аномалии. Кај повеќе од 90 % на случаите нема имунореактивност

на GLUT-1 кај останатите типови на васкуларни аномалии. Johann et al. тестирања за GLUT-1, покажуваат имunosупресија кај оралните хемангиоми; оралните венски малформации и пиогените грануломи. Osaki и соработниците⁵⁴ ги анализираат инфантилните хемангиоми, сите случаи се позитивни на GLUT-1, ниеден од орбиталните венски малформации не е позитивен на GLUT-1. Oliveira⁵⁵ анализира имунохистохемиска експресија на 30 случаи дијагностицирани како хемангиоми и 30 случаи како орални пиогени грануломи. Кај 13 % венските малформации се негативни на GLUT-1, а ниеден од пиогените грануломи не е позитивен. Васкуларните малформации се манифестираат речиси на раѓање, растот им е пропорционален со индивидуалниот раст, спонтанa регресија нема, ендотелијална пролиферација нема, имунохистохемиски маркери се негативни за WT1.

Хемангиомите се манифестираат речиси по раѓање, растат експотенцијално и транзиторно, спонтанa регресија имаат, ендотелијална пролиферација имаат, имунохистохемиски маркери се позитивни за WT1, позитивни за GLUT-1.c.

Инфантилните длабоки хемангиоми се појавуваат по самото раѓање на детето, во првиот или во вториот месец на доенчето. Истите се важна причина за мускулоскелетна болка. На нативна РТГ се презентираат како мекоткивна сенка. За доутврдување на дијагнозата се прави магнетна резонанца. Третманот е емболизација, кортикотерапија, склеротерапија и хирушка ексцизија. Биопсијата е ретко индицирана. Хируршката ексцизија е индицирана при рапиден раст на промената, болки, ризикот од локална некроза, тромбцитопениа, козметско или функционално пореметување, суспектност за малигност.

Длабоки хемангиоми исто така наречени кавернозни хемангиоми, имаат синкаво-виолетова боја. Тоа е затоа што абнормалните крвни садови течат длабоко под кожата. Длабоките хемангиоми можат да се решат пред детето да оди на училиште, но постои одреден ризик состојбата да продолжи додека детето не наполни осумнаесет години. Во такви случаи, понекогаш се презема соодветен третман, особено ако хемангиомот се наоѓа околу очите, носот, устата или гениталиите, со придружни рани. Во екстремни случаи, хемангиомот може да го зафати, на пример, целиот грб, но тоа е исклучително ретко. Длабоките хемангиоми се вродени аномалии составени од венски и капиларни клетки кои се лоцирани длабоко под кожата. Овие туморозни промени можат да бидат црвенкасти по боја или можат да имаат нормална кожна пребоеност. Често длабоките хемангиоми можат да се видат или палпираат кај доенче со 4-6 месеци. По навлегување во пролиферативната фаза, стануваат протуберантни односно елевирани макроскопски над околната кожа. Мешаните хемангиоми се најчестиот тип на хемангиоми. Овие хемангиоми имаат и површна и длабока компонента.

Типично хемангиомите можат да се видат како PHACE Syndrom, покривајќи поголема површина од кожата на вратот и главата (поголема од 5 cm). PHACE Syndrom е асоцијација на широк инфантилен хемангиом кој е обично лоциран на лицето, главата и/или вратот со развој на дефекти на очите, ушите и мозокот. Причината за негов настанок е непозната. Името го добил по акронимот P-промени во фоса постериор, H-хемангиоми, A- артериски абнормалности, C-можни кардијални абнормалности, E -очни аномалии. Се дијагностицира со Ехо преглед, МР со или без ангиографија, Ехо и ЕКГ на срце и офталмолошки преглед. Лекувањето е мултидисциплинарно. Како резултат на тоа, терминот сегментален хемангиом се користи да се опише појавата на хемангиоми, асоцирани со PHACE синдромот. Сегменталните хемангиоми често се шират кон поголема површина отколку да бидат

локално фокализирани. Имаат тенденција да бидат поголеми од 5 cm во дијаметар и најчесто се наоѓаат на едната страна од лицето, скалпот или вратот. Кај новородените, сегментните хемангиоми можат да бидат телеангијектатични или како црешесто црвенкасти рамни промени. Инкомплетна хируршка ексцизија е голем фактор за рекурентност на промената:

- Дермоидни цисти, посебно ЛМ кои се комплицирани со хеморагија, инфекција или калцификација.
- Lipoblastoma лезија со јасни граници, средно меко ткиво и добра мобилност. Обично се јавува над 3-годишна возраст.
- Флебектазија на вена југуларис (Jugular vein distention), но Валсалва маневарот е негативен при изолирани ЛМ, истиот може да биде позитивен при мешан тип на ЛМ асоцирани со венска малформација. JVD може да биде асоцирана со десна срцева слабост, пулмонална хипертензија, трикуспидална валвуларна стеноза, опструкција на вена Cava superior, конструктивен перикардитис, кардијална тампонада. **Симптоми** – оток на врат, сини усни и нокти, болка во градите, срцеви палпитации, конфузии, губиток на меморија, повраќање, губиток на апетитот.

Fibroadipose vascular anomaly - FAVA е лезија на екстремитетите со типична презентација кај деца и адолесценти. За прв пат е дефиниран од Alomari и колегите. FAVA е интрамускуларна васкуларна малформација, најчесто од типот на венска малформација. Претежно се јавува кај девојчиња. Класична презентација е со оток, болка, контрактура, парестезии на екстремитетите. Најчесто ги зафаќа долните екстремитети (околу 70 %), но може и глутеалната регија, регијата на зглобовите и стопалата. Хистолошки доминира фиброадипозно ткиво со лимфоплазма цистични промени со варијабилна презентација и васкуларна компонента, најчесто од типот на венска малформација. ЕХО наодот е ехогена, солидна фиброматозна маса со флектазии. МР е со дензитет од T1 и T2. Третманот е мултипен. Употребата на стероиди може да помогне за редуција на инфламацијата и болките, блокада на нервите да ги редуцира невролошките симптоми. Хируршката ресекција е прв третман на избор. Склеротерапијата помага при венската дилатација. Сирилимусот ги контролира симптомите и обично се употребува при комплицирани случаи. Кривооблацијата како специјална терапија може да биде дозволена за ублажување на симптомите на болка.

KAPOSIFORM LYMHANGIOMATOSIS (KLA) претставува ентитет со агресивна лимфатична аномалија асоцирана со тумор и малформација. Најчесто се зафатени торакалната празнина, коските, кожата, слезинката со одредени коагулопатии: тромбоцитопенија и крварење. Постои можност од крварење во плевра/перикард предизвикувајќи морбидитет. Се препорачува терапија со сирилимус, во комбинација со стероиди и/или винкрестин.

Verrucosous venous malformation (BBM) се васкуларни малформации асцирани со различен степен на хиперкератоза и папиломатоза на кожата. Оваа ретка конгенитална васкуларна аномалија е опишана од Helwig⁵⁶. BBM се познати и како верукозни хемангиоми кои содржат различен степен на хиперкератоза, а самата малформација е составена од капилари и вени на кожата, а понекогаш и на поткожното ткиво. Соматската мутација на MAP3K3 е асоцирана со оваа лезија. Клинички се манифестира со темноцрени солитарни или мултипли хиперкератотични плаки или нодули со различен дијаметар.

1. Најчеста локализација е на екстремитетите, а поретко на телото и пределот на аксилата.
2. Степенот на хиперкератоза е варијабилен и предизвикува болки, пруритус, инфекција или крварење. Дијагнозата се потврдува со биопсија.
3. Патохистолошкиот наод на ВВМ покажува акантоза на епидермот и пролиферација на појава мали бизарни крвни садови во дермис и супкутаното ткиво. Ендотелијалните клетки на абнормалните крвни садови се позитивни на CD. Диференцијалната дијагноза е со ангиокератом, лимфатична малформација, капиларно-лимфатична малформација и верукозен епидермален невус. Верукозен епидермален невус е бенигна абнормална творенина на кожата, која се појавува со раѓање на детето или во раното детство. Афектираните индивидуи имаат една или повеќе на број епидермални невуси со различна големина. Специфични клетки за оваа промена се кератиноцити. Инциденцата на ова заболување е од 1 до 3 на 1000 пациенти. Мутација на FGFR3 генот и PIC3CA генот се пронајдени кај поголем дел од луѓето со невуси. Во поглед на херeditарноста оваа состојба не е херeditарна, но мутација на гените на двата родитела репродуцира со појава на невуси на следната генерација. Диференцијална дијагноза е со кавернозните хемангиоми, но длабоката биопсија е златен стандард за дијагнозата и помага за дијагнозата и менаџментот на истата. Магнетната резонанца е одлична метода за евалуација на васкуларните аномалии. Контрасната магнетна резонанца е корисна во дистинкција во типот на васкуларните аномалии.

Третманот на ВВМ е со ласер терапија, радиотерапија, оперативен третман, криотерапија, топичен кортикостероиди и сиролимус. Успехот е индивидуален. Одредени студии препорачуваат комплетна ексцизија на инфектираните делови, до суптотална ексцизија. Одредени студии препорачуваат орална употреба на сиролимус. Yang и соработниците.⁵⁷ публикуваат серија од 23 ВВМ третирани со оперативен третман комбиниран со адјувантна ласер сесија со задоволителни резултати. Одредена група користела и сиролимус.

1.6. ТРЕТМАН НА ЛИМФАТИЧНИТЕ И ВЕНСКИТЕ МАЛФОРМАЦИИ

1.6.1. КОНЗЕРВАТИВЕН ТРЕТМАН

1.6.2. МЕТОД НА СКЛЕРОЗАЦИЈА

1.6.3. ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН

1.6.4. КОМБИНИРАН ТРЕТМАН

1.6.5. ЛАСЕРСКИ ТРЕТМАН

1.6.6. УРГЕНТЕН ТРЕТМАН КАЈ ЛИМФАТИЧНИТЕ МАЛФОРМАЦИИ

Времето на третман на васкуларните малформации зависи од возраста и состојбата на пациентот. Таму каде што нема функционален дефицит третманот може да се одложи во подоцнежниот инфантилен период. ЛМ со мали димензии без функционално и козметско оптеретување не бараат неопходен третман (околу 2см на ЛМ).

1.6. ТРЕТМАН НА ЛИМФАТИЧНИТЕ И ВЕНСКИТЕ МАЛФОРМАЦИИ

1.6.1. Конзервативен третман

Техниките на компресија и мануелна дренажа не даваат посебен бенефит кај васкуларните малформации и се различни кај секој пациент. Компресијата повеќето експерти не ја препорачуваат пред втората година и истата треба да е со сила од 15 до 20 mmHg и може да се зголемува прогресивно во зависност од толеранцијата.

Sirolimus (rapamycin)^{58, 59} е макролипиден антибиотик од *Streptomyces hygroscopicus* кој за првпат е изолиран во 1972 год. Иницијално се користел како антифугално средство кое со тек на времето е напуштено, но со развојот се видело дека има антипролиферативно својство и делува како имunosупресор при трансплантација на бубрези. Сиrolимусот ја блокира сигнализацијата на VEGF преку PI3K-AT-mTOR кој ја инхибира ангиогенезата. Неговата употреба е во нефрологијата и при lymphangioma. Како лек за првпат е одобрен од U.S. Food and Drug Administration (FDA) во септември 1999 год. Во мај 2015 FDA го одобрува сиrolимусот за третман на lymphangioma. Во последната индикација иницијалната доза е 2 mg на ден. Сиrolимусот е релативно нов медикамент во третманот на васкуларните малформации. Но, сиrolимусот и неговите метаболити имаат ризик за интеракција со одредени лекови како clarithromycin, rifampicin, carbamazepine и слично. Несакани ефекти од употребата на сиrolимусот се: појава на афти (30 %), дигестивни тегоби (абдоминални болки, гадење, дијареа, констипација), цефалеа, акни, артралгии, хипертензија, венска тромбоза, анемија, тромбопенија, хипергликемија, хиперхолестеринемија и друго. Концентрацијата мора да се регулира после 15-30 дена по иницијалната употреба, а потоа на секои 3 месеца. Првите извештаи за примената на сиrolимусот во третманот на ЛМ е публикуван 2011 год. Нема прифатен консензус за траењето на третманот со сиrolимус. Обично се администрира орално со иницијална доза 0.08/kg/на ден со регулирање на секои 15 дена до 3 месеца за одржување на концентрацијата. Nadal и соработниците во 2016 година публикуваат 84 случаи на васкуларни аномалии третирани со сиrolимус. Ефикасноста во однос на големината, симптомите се следат меѓу 2 недели и 6 месеци. Првиот есеј кај деца од 6 до 18 години е рапортиран од Maruani A. и соработниците каде покажуваат дека сиrolимусот не е сигнификантно ефикасен во таа популација. Сиrolимусот е ефикасен кај новородени со волуминозни ЛМ сам или комбиниран со

склеротерапија. Топичниот сиролимус како 0.1 % до 1 % е сè уште во клиничка евалуација за третман на микроцистични суперфициални ЛМ (лимфангиектазии). Обично се користи како топичен третман во *angiofibromatosis*.

Sildenafil иницијално е развиен како лек во третман на еректилната дисфункција и пулмонална артериска хипертензија. Од несакани ефекти се опишани: црвенило, главоболки, диспепсија, назална конгестија, вертиго, потешкотии во видот и др. Во 2012 година за првпат е објавена ефикасноста на sildenafil од Dianal и соработниците. Студијата опфатила 7 деца со дијагностицирана ЛМ. Редукција на волуменот на ЛМ имало кај 4 деца по 20 недели од третманот. Толеранцијата на лекот била добра.

Propranolol како неспецифичен бета блокатор е лек на избор за хемангиомите, предизвикувајќи вазоконстрикција и апоптоза на ендотелните клетки. Несакани ефекти се: бронхоспазам, проблеми со сонот, хипогликемија. Дозата пропишана е 2 mg/kg. Lebouranger и соработниците публикуваат серија на 4 пациенти со ЛМ третирани со пропранолол, но нема ефект на волуменот на ЛМ.

1.6.2. Склеротерапија^{60,61} е прв метод на избор во третманот на васкуларна малформација. Прв случај на ЛМ третиран со склеротерапија е опишан 1933 година со користење на sodium morrhuate. Склеротерапијата е поефикасна во макроцистичните ЛМ отколку во микроцистичните ЛМ. Со склерозацијата се аплицираат средства кои предизвикуваат ендотелна лезија, инфламација која води кон фиброза и васкуларна облитерација. Во споредба со хирургијата, склеротерапијата е неинвазивна метода. Истата генерално се одвива под контрола на ултрасонографија. Пред апликација на склерозантното средство, течноста од ЛМ се аспирира и се испраќа содржината на цитолошка анализа. Потоа склерозантното средство се инјектира во волуменот, отприлика 50 % од аспирираниот волумен. Инфламаторната реакција од склерозантната инјекција може во почетокот да предизвика аугментација на лезијата со пропратна болка. Ефикасноста на склерозацијата кореспондира со процесот на фиброза минимум за 4 до 6 седмици. Склерозацијата може да се употреби неколку пати на одреден период како монотерапија. Средства кои се употребуваат за склерозација се: Tetradecyl sulfat sodium, (STS), OK432, Aetisklerol 3 %, absol. ethanol, doxycycline, bleomycine, urethane, quinine, acetic acid, sotradecol, pinquangmycin. Секој центар има свое искуство за употреба на склерозантното средство. Првите успеси од употребата на OK432 склерозацијата се опишани од Ogita и соработниците⁷. Блеомицинот како антинеопластичен антибиотик за првпат е опишан како склерозантно средство во ЛМ 1977 година од Yura и соработниците. На пример, во Франција доксицилинот има широка употреба, а блеомицинот е резервиран за одредени специјалности. De Maria и соработниците опишуваат студија од 700 пациенти со цервико-фацијални ЛМ, третирани со склеротерапија, каде опишуваат комплетна ремисија до 50 % и тоа на макроцистичните лезии ремисија до 53,1 %, а на микроцистичните ремисија до 35,1 %. Во гигантските форми кај неонатусите се опишани асоцијации на склеротерапија со sirolimus, која дала спектакуларни резултати.

Компликации: Несакани ефекти од склерозацијата се: осип по кожата, болка во предел на васкуларната малформација, кутана улцерација, парализа на нерв. Karavelioglu и соработниците во 2010 година објавуваат труд со кој се докажува сочувана фацијална и периферна нервна функција кај децата третирани со блеомицин терапија. Генерално блеомицинот не е познат по своето неуротоксично дејство или оштетување на виталните нерви во околината на апликацијата. Терапијата со

блеомицин и ризикот за пулмонална фиброза е под 1 % доколку тоталната доза на блеомицин е 150 mg или 450У. Одредени компликации како хемолитична хемоглобинурија е забележана кај 50 % од пациентите со склерозација со апсолутен етанол, лезија на нерви, кутана некроза, пулмонален вазоспазам, аритмија па и кардио-пулмонален колапс. Процентот на компликации е од 0 % до 3 % со употребата на апсолутен алкохол. Перкутаната склеротерапија може да биде реализирана со користење на локална анестезија или ларинкс маска. Генерална анестезија се употребува во третман на ЛМ со локализација во букалната шуплина, фаринкс, хипофаринкс или ларинкс заради ризикот од пост-склеротичен едем кој може да направи компресија на респираторен тракт. Некои препорачуваат профилктичка трахеостомија. Склеротерапија со апсолутен алкохол бара генерална анестезија, заради несаканите ефекти од овој склерозант.

Блеомицин електросклеротерапија⁶³ како третман во менагментот на васкуларните аномалии е применета како третман за кутаните и субкутаните канцери, но е рапортирана и како третман кај резистентните на терапија со блеомицин васкуларни аномалии. Електродите се поставуваат во околината на лезијата во длабочината на лезијата од 10 mm. Глобал скор систем 0 % регресија, минорен одговор 0 % до 30 %, добар одговор 30 % до 60 %, одличен одговор 60 % до 90 % и комплетен одговор 90 % до 100 %. Инфекција, болка и крварење се опишани како компликации од овој третман. Ниедна од овие компликации не изискувала хоспитализација. Заклучокот е дека електросклеротерапијата е метод за зголемување на ефикасноста на кутаната склеротерапија во третманот на васкуларните малформации.

Блеомицин Плива 15У прашок за раствор за инјектирање. Едно шишенце од 10 ml содржи блеомицин сулфат кој одговара на 15У блеомицин. 1У е еквивалентно на 1000 I.E. Дозата и интервалите помеѓу инјекциите зависат од индикацијата, методот на администрација, возраста и состојбата на пациентот. Се препорачува дозата да се прилагоди на телесната маса на пациентот. Контраиндикации за блеомицинот се:

- преосетливост на блеомицин или некоја од помошните состојки на лекот;
- акутна белодробна инфекција или сериозно нарушена функција на белите дробови;
- бремени жени, доилки;
- атаксија и телеангиектазија.

Мерки на претпазливост и посебни предупредувања. Доколку се појави необјасниво кашлање, диспнеа, базални крепитации или дифузен ретикуларен наод на РТГ администрацијата на блеомицин се стопира како можна причина за оваа појава. Белодробната токсичност на блеомицинот се зголемува со кумулативна доза од 400 IE (интернационални единици), истата може да се појави и при пониски дози со намалена хепатална или ренална функција или при претходно белодробно нарушување. Бидејќи 2/3 од администрираната количина на блеомицин се излучува непроменета во урината, стапката од екскреција во голема мера зависи од реналната функција.

Несакани дејства. Се делат на:

- Многу вообичаени (повеќе од 1 на 10 деца);
- Вообичаени (повеќе од 1 на 100 деца);
- Невообичаени (помалку од 1 на 100 деца);
- Многу ретки (помалку од 1 на 1000 деца).

Акутни симптоми се: анорексија, умор, мачнина и треска.

Хронични симптоми се:

- Нарушување на крвта и лимфниот систем (блага супресија на коскена срж, блага тромбопенија);
- Нарушување на имунолошкиот систем (анафилактични реакции кои се појавувале одложено со треска обично по првата или втората доза);
- Нарушување на нервниот систем (парестезии и хиперестезии);
- Нарушување на респираторниот систем (кашлица, диспнеа, базални крепитации);
- Нарушување на ГИТ (мачнина, повраќање, губење на апетитот, губење на тежината, стоматитис);
- Нарушување на кожата и поткожното ткиво (флагелум пигментација е форма на локализирана кожна пигментација која се јавува кај 8 % до 38 % од пациентите на кои се администрира блеомицин, хиперкератоза, црвенило, приритус);
- Нарушувања во мускулоскелетниот систем (болки во мускулите и екстремитетите);
- Нарушувања на местото на администрација на лекот (2 до 6 часа по аплицирање на лекот може да се јави висока температура, продолжена треска и болка).

Во случај на предозираност не постои посебен антидот. Акутните реакции по предозирање се состојат од хипотензија, треска, тахикардија до општи симптоми на шокова состојба. Лекувањето е симптоматски со прецизно следење на функцијата на белите дробови и хематолошките параметри.

Блеомицинот спаѓа во групата на цитостатски антибиотици. Тој е мешавина од структурно поврзани во основа растворливи во вода гликопептидни антибиотици со цитостатски ефект. Ефектот на блеомицин се должи на интеркалација на единични и двојни ДНК влакна што доведува до руптури на единечните и двојни влакна при што се инхибира поделбата на клетки, раст и ДНК синтеза. Во помала мерка, блеомицинот влијае и на синтезата на ДНК и протеини. Дистрибуцијата на блеомицин е воглавно преку кожата, белите дробови, бубрезите, перитонеумот и лимфата. Биотрансформацијата не е комплетно позната. Инактивацијата на блеомицинот се случува преку ензимска деградација со помош на хидролиза на блеомицинот, примарно во плазмата, црниот дроб и во помала мерка во кожата и белите дробови. Блеомицинот претставува и економска добра алтернатива земајќи го и социоекономскиот статус кај нас. Интралезионата блеомицин во масло емулзија дава подобар одговор бидејќи се задржува подолго во ткивото⁶⁴.

Рок на употреба после растворање. Хемискиот и физичкиот рок на употреба на шишенцето е 48 часа на температура под 25°C или 10 дена на температура од 5°C чувано на места без допир на сончева светлина. Од биолошка гледна точка, производот треба да се употреби веднаш, доколку не се употреби веднаш, условите за чување и околностите по отворање, а пред администрација се одговорност на лицето кое го администрира производот. Рокот на чување не смее да е подолг од 24

часа на температура од 2 до 8°C или 12 часа на температура од 15°C до 25°C во строго асептични услови. Пакувањето на блеомицинот „Блеомицин Плива 15У“ прашок за инјектирање е достапен во стаклени шишенца за инјекции од по 10 ml, затворени со гумен затворац обезбеден со алуминиумско капаче. Пакувањето содржи едно шишенце. Податоците се добиени од официјалната веб-страница на Агенцијата за лекови и медицински средства Малмед (збирен извештај за особините на лекот). Пред започнувањето на лекувањето со склеротерапија, родителите треба да бидат информирани за карактерот и можноста за нецелосна излеченост во одреден број на случаи со првата сеанса на склерозацијата. Треба да се објасни дека третманот е повеќекратен и дека доколку има новитети истите ќе бидат вклучени во лекувањето. Периодот на адолесценција претставува ризик за евентуално повторно појавување на лезијата.

1.6.3. Хируршки третман

Како втор начин за третман на васкуларните малформации е хируршкиот третман и тоа во случаи кога:

- повеќекратната склерозација е без успех;
- кај мали, добро ограничени васкуларни малформации, каде е можна комплетна аблација. Се претпочита хируршкиот третман да се изведе каде е можна комплетна ресекција и со минимални анатомски и функционални консеквенции.

Тотална или суптотална ресекција на макроцистичните инфрахиоидни и супрахиоидни ЛМ е често можна. Инфилтративните микроцистични ЛМ во која било локација се помалку можни за хируршка ресекција. Хируршката интервенција кај деца со макроцистични форми на ЛМ покажува подобар ефект со помалку компликации во споредба со деца кои имаат ЛМ со микроцистични промени. Хируршката интервенција кај ЛМ од тип на микроцистични е помалку ефикасна во споредба со комбинацијата со склеротерапијата. Обично е индицирана за намалување на волуменот на лезијата и деформитетот, значи е парцијална, а не радикална. Со тек на времето може да се појави рецидив на лезијата.

1.6.4. Комбиниран третман на лекување на ЛМ и ВМ

Доколку хируршката ексцизија на лезијата е тешка, постои опасност од интраоперативно крварење и тогаш фаворизирачкиот пристап е комбинација со склеротерапија. Овие лезии се класифицирани како екстратрункални малформации кои ги инфилтрираат и инволвираат мускулите, фасцијата и ги прават лезиите неможни за хируршка ексцизија. Затоа овие типови на лезии бараат оперативен третман со преоперативна или постоперативна склерозација.

1.6.5. Ласер терапија и електрокоагулација

Електрокоагулација и ласер терапија се користат за површните форми на лезијата на ЛМ и сопирање на крварењето на истите. Третманот може да се повторува под локална анестезија или анестезија под ларингеална маска. Индикации се кутани и мукозни лимфангиектазии. Типови на ласер кои можат да се употребат се laser CO₂, puls laser, radiofrequenten ласер. Аблација со радиофреквентен ласер е рапортирана од Lisan и соработниците во една мала серија од микроцистични промени на ЛМ, каде е опишана деструкција на ткивото и секундарна фиброза. Savas и соработниците

рапортираат дека CO₂ ласерот е сигурна опција за кутаните лимфангиектазии. Несаканите ефекти се главно минорни и во мал процент како груби цикатрикси и депигментација на кожата.

1.6.6. Ургентен третман кај лимфатичните малформации

Ургентен третман кај макроцистичните ЛМ. Големите, волуминозни макроцистични форми на ЛМ обично се следат „ин утеро“. Се препорачува породување со царски рез и итна дренажа. Обично локацијата на ЛМ е на цервикален дел на новороденото. По потреба бара трахеотомија. Склеротерапијата е метод на избор како прва интервенција. Трахеотомијата речиси е неопходна. Во гигантските случаи на ЛМ асоцијацијата на склеротерапија со сиролимус за време од 12 до 24 месеци дала задоволителни резултати. Третманот се изведува под генерална анестезија.

Третман на избор кај макроцистичните ЛМ е склеротерапијата. Сеансите на склеротерапија можат да бидат повторувани. Спонтанa регресија е можна поради спонтанa инфламација. Хируршкиот третман дава добри резултати, но хоспитализацијата, генералната анестезија, лузните, го прават овој третман да не е метод на избор во лекувањето на макроцистичните ЛМ.

Третман на микроцистичните ЛМ. Тие се повеќе инфилтрирани и потешки за третман од макроцистичните ЛМ. Нивниот одговор е помал и на склеротерапијата и на хируршкиот третман. Обично бараат комбиниран третман кој е повторувачки за постигнување задоволителна регресија. Склеротерапијата како метод на лекување дава добри резултати поради интерстицијална фиброза, а не поради интрацистична фиброза како кај макроцистичните ЛМ. Според една студија на Chaudry и Selon со соработниците блеомицинот како склерозантно средство дало комплетен одговор во 38 %, парцијален одговор во 58 %. Компликации не се забележани. Хируршкиот третман е можен, но ретко се постигнува комплетна редукција и рецидивите се почести. Се препорачува склеротерапија по оперативниот третман. Може да се случи пролонгирана лимфореа на цикатриксот. Сиролимусот како тераписко средство може да се ординира кај мали деца за превенција на аугментација на волуменот на ЛМ. Микроцистите кои се суперфицијални можат да се третираат со ласер CO₂ или радиофреквентен ласер за муконите цисти. Хируршка ресекција е последен метод на избор. Третманот на синдромите пратени со ЛМ како CLOVES Синдром, Klippel-Trenaunay Syndrom е комплексно. Се состои од склеротерапија, хирургија, антигоагулантна терапија кај венозни аномалии со тромбоза, медикаменти како сиролимус.

Третман на инфламирани ЛМ. Понекогаш не може да се направи дистинкција меѓу инфламација на цистите и интрацистична хеморагија кај ЛМ. Третманот зависи од клиничката презентација: болка, температура и сл. Се ординира антиинфламаторна и антибактериска терапија: Amoxicillin со acid clavulon (80-100 mg/kg TT/24 часа, 6 до 10 дена. Кортикотерапија (prednisone) во доза од 0.5-2mg /kgTT/24 часа за време од 3 до 6 дена.

Алтернативните начини на лекување како: акупунктура, хомеопатија, остеопатија, мезотерапија, ароматерапија се неконвенционални начини.

2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Васкуларните аномалии се чест проблем во лекувањето на педијатриската популација. Истите можат да бидат само естетски проблем, но кај дел од нив може да се присутни инфекции, крварење, болки, појава на флеболити и можност за тромбемболични промени, дури и прогресивно губење на функцијата на зафатениот орган.

Досега во нашата земја не е спроведено истражување со кое би се евалуирале ефектите од перкутаната склерозација на васкуларните аномалии. Во периодот 2015–2019 год. на Клиниката за детска хирургија не се регистрирани деца кои се третирани со васкуларни малформации било амбулантски било хоспитализирани. Методот на склерозација како минимално инвазивна метода за лекување на васкуларните малформации не е користен во нашата клиника ниту на клиниките низ државата.

Мотивот на оваа студија е да се спречи одливот на деца со оваа патологија надвор од нашата земја. Ова истражување е прво од ваков вид во нашата земја и од него се очекува со добиените оригинални резултати за овој проблем да се овозможи споредба на резултатите со другите земји.

Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје долги години го гради своето искуство врз основа на новитетите во светот во однос на лекувањето на минимално инвазивните методи за одредени патологии.

3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

3.1. Главна цел

1. Целта на трудот е да се определат критериумите со кои ќе се одреди дали, кога и каков ќе биде изборот на третман на васкуларните малформации кај деца до 14 години.
2. Методот на минимално инвазивна метода – склерозација е безбеден, сигурен и ефикасен метод во изборот на третман на ЛМ и ВМ во најголем број случаи.

3.2. Специфични цели

1. Да се направи анализа на социо-демографските и клиничките карактеристики на пациентите со васкуларни аномалии;
2. Евалуација на ефектите од конзервативниот, минимално инвазивниот третман со склерозација и хируршкиот третман во лекување на васкуларните аномалии.
3. Да се овозможи стандардизација на дијагностичките процедури на васкуларните аномалии.
4. Да се утврдат разликите во постигнатиот ефект од склерозацијата како минимално инвазивна метода на лекување со оперативниот третман на истите.

4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

4.1. Дизајн на истражувањето

Истражувањето претставува проспективно-ретроспективна студија спроведена на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје, имплементирано во периодот 2019 – 2022 година. За постигнување на целите на истражувањето беа користени податоци од родителите на пациентите односно старателот, податоци од достапна медицинска документација и од добиените согледувања од истражувањето. Времето на имплементација на истражувањето беше соодветно со периодот потребен за собирање на примерокот пациенти.

4.2. Примерок на истражувањето

Истражувањето содржи 60 испитаници. Тоа се деца со дијагностицирани васкуларни аномалии од типот на лимфатични и венски малформации. Дијагнозата беше поставена со анамнеза, клинички преглед, Ехо наод и МР. За исполнување на целите на истражувањето беа користени податоци добиени од родителите/старателите на пациентите, податоци од достапната медицинска документација и согледувања на истражувачот.

4.2.1. Карактеристики на испитаниците

Примерокот го сочинуваат 60 испитаници, деца, со дијагностицирана васкуларна аномалија од типот на лимфатична, венска аномалија и нивна комбинација. Испитаниците беа поделени во две групи, во зависност дали се работи за лимфатична или венска малформација. Првичните прегледи беа во амбулантата на детска хирургија. Пациентите беа упатени од Клиниката за детски болести и матичните установи. При прегледот е направена ултразвучна сонографија на самата промена, магнетна резонанца, по потреба дополнителни иследувања како компјутерска томографија со или без контрастно иследување. Посебни додатни испитувања се направени доколку се неминовни за докажување или исклучување на дијагнозата. Децата со конзервативен третман беа третирани амбулантски. Пациентите кај кои е планиран методот на склерозација се примени на болничко лекување. Интервенцијата беше изведувана како еднодневна хирургија. Со методот на склерозација беше користена ларингеална маска како метод на избор во анестезијата во најголем број случаи, а кај оперативниот третман беше користена ендотрахеална интубација. За подготовка се земени крвна слика и седиментација. Самата склерозација се одвива во операциона сала со краткотрајна анестезија. Просечното време на интервенција по пациент е околу 10 до 15 мин. По будењето пациентите се префрлаат на Одделот за детска хирургија. Исписот на овие пациенти е наредниот ден. Во наредниот период беа следени: 2. недела, 8. недела и 6 месеци по интервенцијата.

Пациентите со оперативен третман беа подложни на општа анестезија со болнички третман 2 до 3 дена. Истите беа следени 2. недела, 8. недела и 6 месеци по интервенција. Контролни прегледи со Ехо и /или МР беа индицирани кај децата по 3 до 6 месеци од интервенцијата. На првата контрола од важност беше клиничкиот преглед, субјективната состојба на детето и постоење на локални несакани реакции. За успех од лекувањето се добиваа податоци за општа добра состојба на детето и отсуство на симптоми. Кај контролните прегледи по 2. месец и по 6. месец од

интервенцијата со склерозација се очекува извесна регресија на патолошката промена. Контролен ЕХО преглед и евентуална контролна МР се индицира кај пациентите кај кои се сомневаме за резидуа на патолошкиот супстрат што би следело повторување на сеансата со склерозација. Намалувањето, односно губење на промената се сметаше за добар до одличен успех во лекувањето.

Кај оперираните пациенти во првите две недели се следеше санирање на раната. Контролните ехо прегледи беа индицирани во случај на сомнение за рецидив.

Сите добиени податоци беа внесувани во нестандардизиран прашалник од каде се собираа податоци за статистичка обработка.

4.2.2. Критериуми за селекција

Селекцијата на испитаниците за оваа студија беше направена според однапред утврдени инклузиони и ексклузиони критериуми.

Инклузиони критериуми:

- Клиничка манифестација и дијагностицирана лимфатична, венска малформација или нивна комбинација;
- Возраст на деца до 14 години независно од полот, местото на живеење, националната припадност и социо-економскиот статус;
- Согласност од родителот, односно старателот за учество во студијата.

Ексклузиони критериуми:

- Артерио-венски фистули;
- Артерио-венски малформации;
- Возраст над 14 год.;
- Отсуство на согласност на родителот, односно старателот за учество во студијата.

4.2.3. Процедура за склерозација со блеомицин

Самата процедура склерозација е едноставна и кратка, што претставува предност во конвенционалните техники, поради што е потребна краткотрајна хоспитализација и краткотрајна анестезија. Типот на анестезија е со седација на ларингеална маска или под седација со локална анестезија. После чистење следи изолација на полето за работа. Хирургот стои на соодветната страна на лезијата по потреба може и на спротивната. Ризиците што постојат при класичните операции тука не се регистрираат. Лезијата може да се идентифицира со ултрасонографски преглед во помал број случаи, доколку е потребно. Потоа следи кутана пункција од здраво ткиво према ЛМ во самата цистична празнина. Вака потврдената канила под мониторинг се аспирира од флуидната содржина со 21 gauda канила. Се аспирира колку е можно повеќе течност без поместување на канилата, со цел да остане минимум течност или воопшто течност во неа. Низ истата канила се дава блеомицин во цистичната празнина. Склерозантното средство, во нашиов случај блеомицин, е растворен 1:1 со физиолошки раствор. Се вбригува според добиениот флуид, но не повеќе од 15 мл без разлика на телесната тежина. Доколку се работи за повеќе цисти, се распределува соодветно склерозантното средство според добиената содржина од ЛМ. На местото на апликација на лекот се врши благ притисок со цел задржување на лекот да не истече од местото каде е аплициран. Следи преврска на полето. Треба ладни облози првите 24 часа.

За склерозација на ВМ постапката за подготовка е иста како за ЛМ, со тоа што доколку локацијата дозволува се става езмархова повеска над промената. Во ВМ се аплицира склерозантното средство со претходна аспирација за да бидеме сигурни дека сме во самата промена. Се препорачува 1mg/ml од лекот во однос на телесната тежина на пациентот, но не повеќе од 15 мл на една сеанса. Следи преврска и локално се советуваат ладни облози. За мултифокалните лезии процедурата се повторува за секоја индивидуална лезија, со тотална доза не поголема од телесната тежина, дозволена за лекот разделена во пропорции зависно од бројот на индивидуалните лезии. Тоталната кумулативна доза на блеомицин солуцијата не смее да е 5mg/КТ на една сесија. Оваа процедура се повторува 1 – 6 пати во зависност од одговорот во одредени временски интервали не помали од 2 до 3 месеци.⁶⁷

5. РЕЗУЛТАТИ

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА: Базите на податоците се формирани со примена на специфична компјутерска програма за таа намена- IBM SPSS Statistics 20.0(IBM, Somers, NY).

- Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.
- Атрибутивните статистички серии (демографски податоци –место на живеење, националност, третман и др.) се анализирани со одредување на проценти на структура , а утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики е тестирана со Тест на разлики-Difference тест.
- Кај атрибутивните статистички серии е користен Pearson Chi-square- X^2 тест , и Fisher Exact 2 Tailed P.
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците(просек и стандардна девијација,).
- Разликата помеѓу просечните вредности, кај нумеричките серии е тестирана со Analysis of Variance тест и Mann-Whitney U тест
- Со Shapiro-Wilk`s тест е испитувана нормалната расподелба на варијаблите
- За CI (confidence интервал $\pm 95\%$ CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

I. Демографски карактеристики

Во студијата земаат учество 60 пациенти со васкуларни малформации (лимфатични и венски малформации) примени на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје.

Пациентите се поделени во три групи според третманот: конзервативен, склерозација и отворен хируршки третман. Конзервативниот третман е избор кај 23.3 % (14) пациенти со васкуларни малформации прва (I) група, склерозацијата е избор кај 43.4 % втора (II) група и оперативен третман е кај 33.3 % од пациентите (табела и график 1).

Процентуалната разлика е сигнификантна помеѓу склерозацијата версус конзервативниот третман за $p < 0.05$ (Difference test, $p = .0195$), останатите процентуални разлики се несигнификантни и се должат на случајност во примерокот.

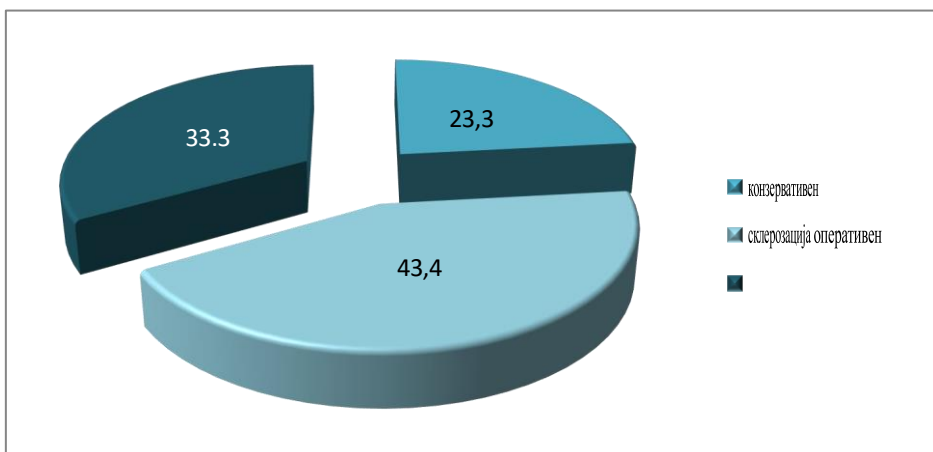
Табела 1:

Приказ на пациентите според избор на третман

избор на третман		
конзервативен	14	23.3
минимално инвазивен (склерозација)	26	43.4
оперативен	20	33.3

График 1:

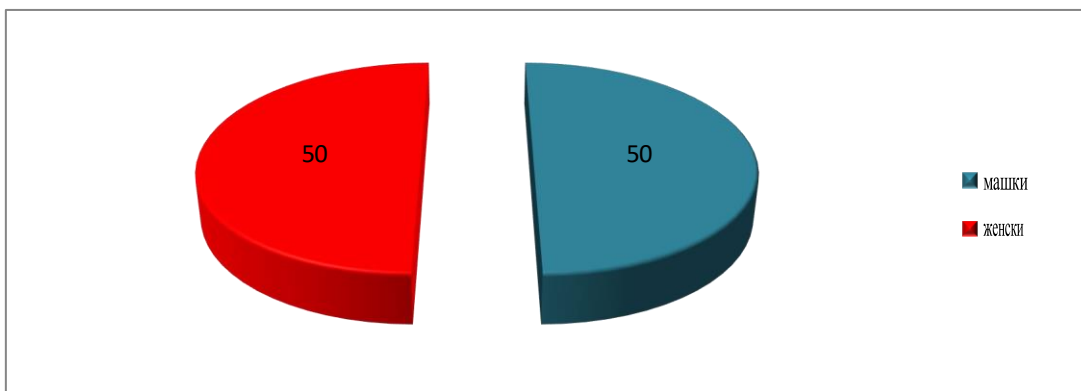
Избор на третман



Табела 2:
Приказ на демографски карактеристики од интерес

Третман Пол	Вкупно		конзервативен		склерозација		оперативен	
	број	%	број	%	број	%	број	%
машки	30	50.0	8	57.1	13	50.0	9	45.0
женски	30	50.0	6	42.9	13	50.0	11	55.0
Место на живеење								
рурална	9	15.0	1	7.1	5	19.2	3	15.0
урбана	51	85.0	13	92.9	21	80.8	17	85.0
Национална припадност								
Македонец	35	58.3	10	71.4	15	57.7	10	50.0
Албанец	22	36.7	2	14.3	11	42.3	9	45.0
Турчин	2	3.3	1	7.1	0		1	5.0
Ром	1	1.7	1	7.1	0		0	

График 2а:
Пол



Преваленцата во однос на целата испитувана група на машкиот пол изнесува 50.0 % (табела 2, график 2а), во најголема процентуална застапеност е урбаната средина-85.0% (табела 2, график 2б), со просечна возраст од $7.5 \pm$ години во ранг од 0.4 месеци до 17 години (график 3а) и просечна тежина 31.3 кг во ранг од 6 до 80 кг тежина (график 4а). По националност во најголема процентуална застапеност припаѓа на Македонците – 58.3 % и Албанци 36.7 % (табела 2, график 2в).

Не се регистрира поврзаност помеѓу полот и изборот на третман за $p > .05$ (Pearson Chi-square: .485714, $p = .784384$)

Не се регистрира поврзаност помеѓу местото на живеење и изборот на третман за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 1.04288, $p = .593665$).

Не се регистрира поврзаност помеѓу националноста и изборот на третман за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 8.09705, $p = .231079$).

График 2б:
Место на живеење

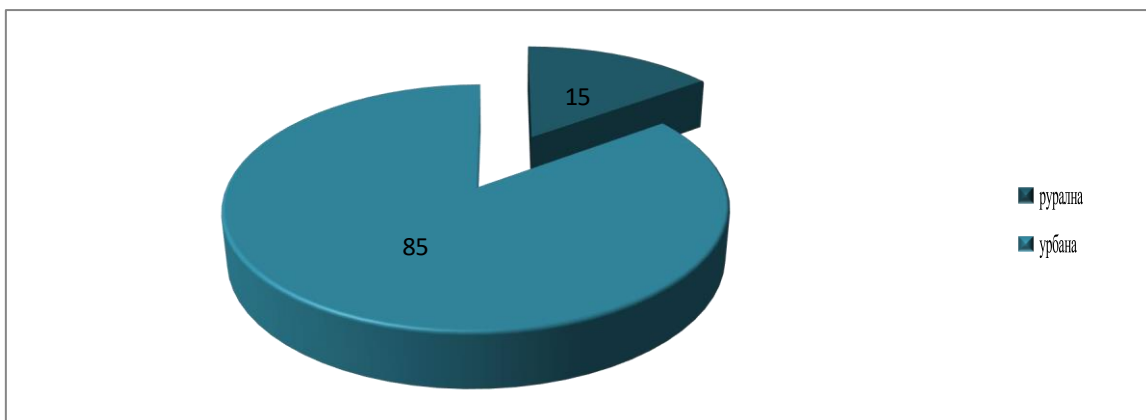
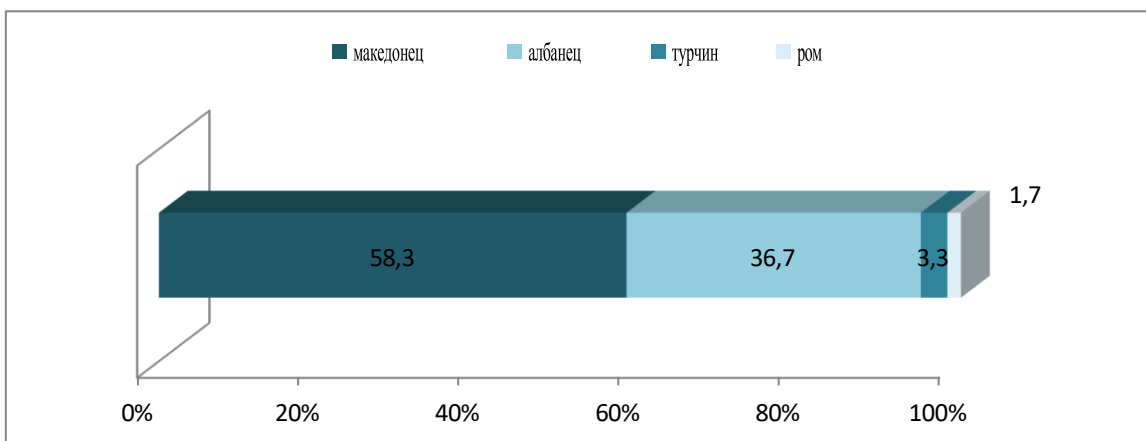


График 2в:
Националност



Просечната возраст на пациентите со васкуларни малформации каде е спроведен конзервативен третман изнесува 6.8 ± 4.6 г., во групата со склерозација изнесува 8.1 ± 5.1 г. и во групата со оперативен третман просечната возраст изнесува 7.2 ± 4.7 (график 3б). Разликата помеѓу просечните возрасти е не сигнификантна (Analysis of Variance; $F= 0.377967$, $p=0.686958$).

График 3а:

Приказ на просечната возраст на пациентите/вкупно

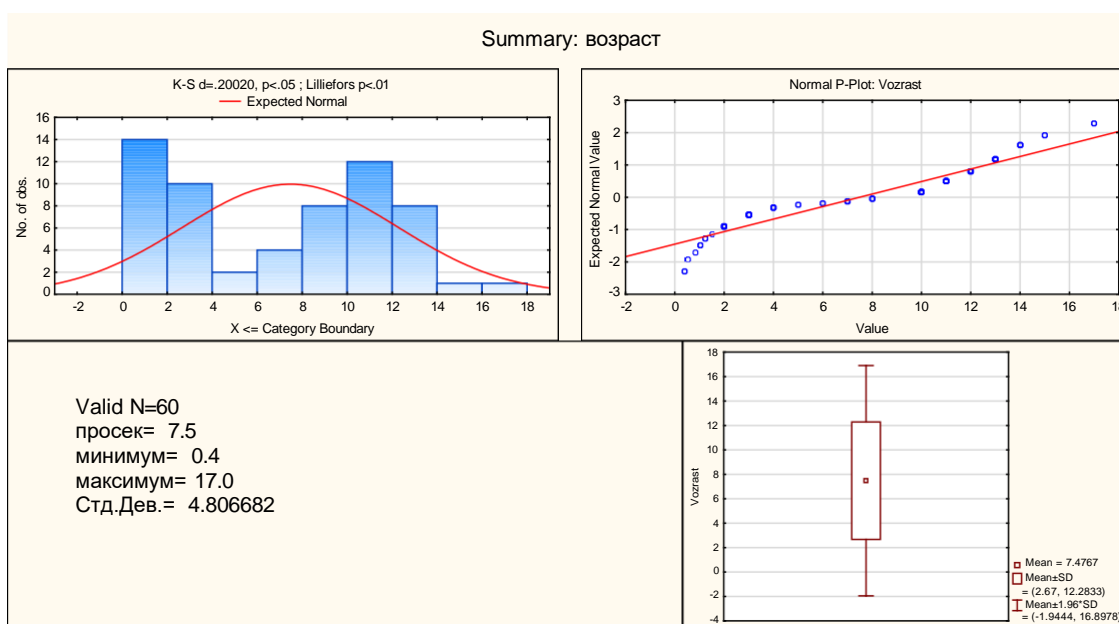
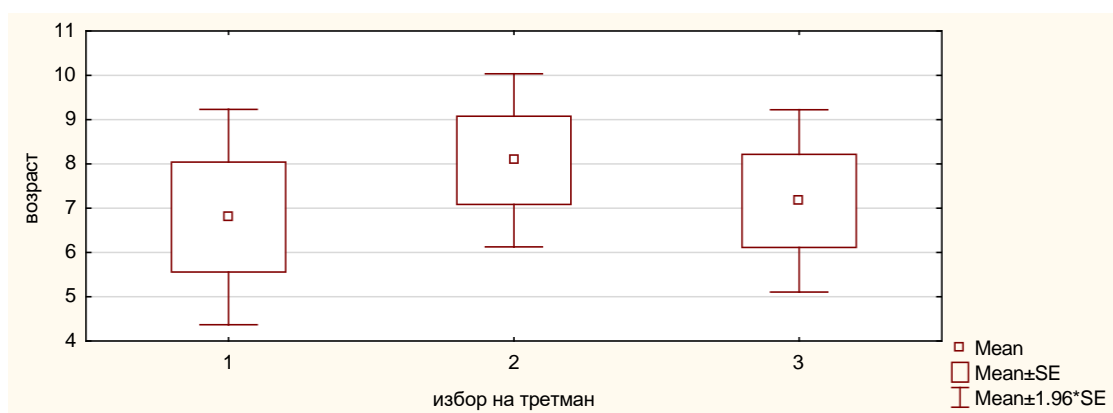


График 3б:

Приказ на просечната возраст на пациентите според изборот на третман



- *1.конзервативен
- 2.склерозација
- 3.оперативен

Просечната тежина на пациентите со васкуларни малформации каде е спроведена склерозација изнесува 31.0 ± 22.0 кг. (21) и во групата со оперативен третман просечната тежина изнесува 31.9 ± 21.9 (11) (график 4б). Разликата помеѓу просечните возрасти е несигнификантна (Mann-Whitney U тест ; $Z= -0.039676$, $p=0.968351$).

Табела 4а:
Приказ на просечната тежина на пациентите/вкупно

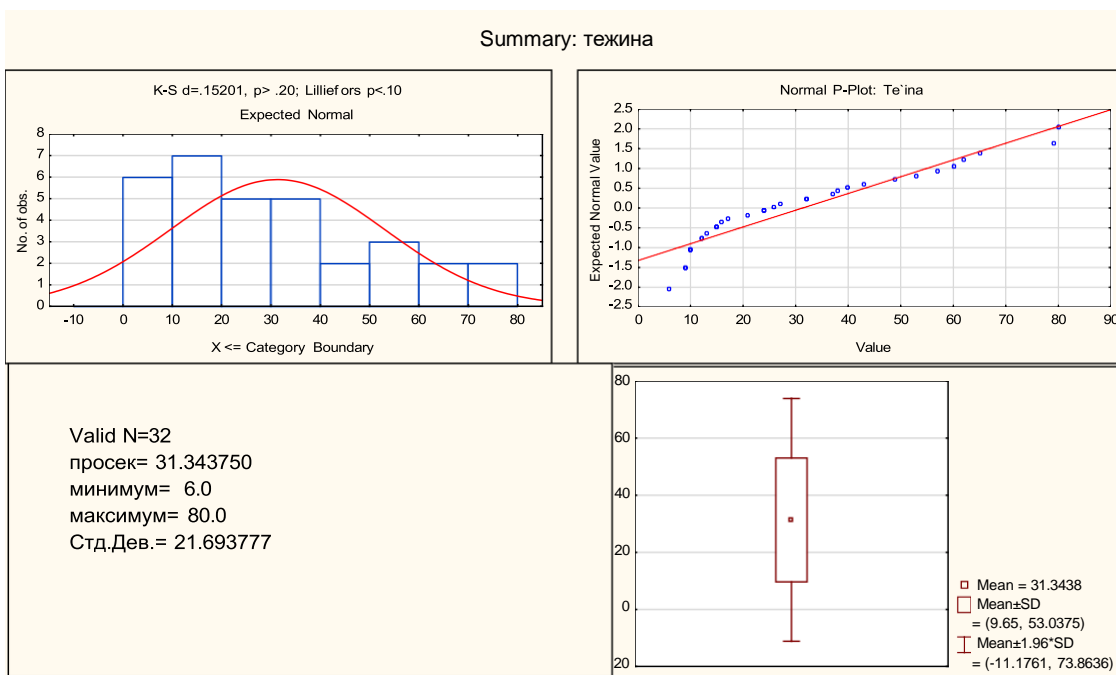
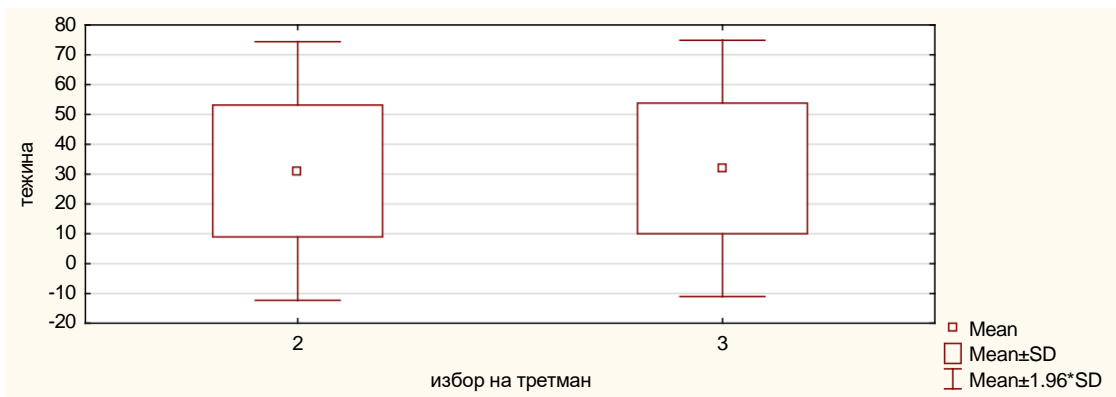


График 4б:
Приказ на просечната тежина на пациентите според изборот на третман



*2. склерозација
3. оперативен

II. Регистрирани анамнестички податоци

Во истражувањето се застапени вкупно 63 малформации, и тоа 57 се унилатерални и 3 билатерални кај 60 пациенти. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на малформациите унилатерално версус билатерално е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.0000$). Унилатералните васкуларни малформации се застапени кај 92.9 % од пациентите со конзервативен третман, 100.0 % кај пациентите со склерозација и 90.0 % кај пациентите со оперативен третман (табела 5 и график 5а). Не се регистрира поврзаност помеѓу локализацијата на васкуларните малформации во однос на третманот за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 2.55639, $p = .278539$).

Повеќе од половина (56.7 %) од вкупно застапените васкуларни малформации се локализирани на екстремитети, потоа следат малформациите локализирани на глава и врат – 25.0 % и тело 18.3 %. Процентуалната разлика на застапеноста на локализацијата на екстремитетите версус останатите модалитети на локализација на васкуларните малформации е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.000$). Сигнификантната застапеност на васкуларните малформации кај пациентите со конзервативен третман (64.3 %) е на екстремитетите и кај пациентите со оперативен третман (70.0 %) за $p < 0.05$.

Кај пациентите со третман склерозација несигнификантна поголема застапеност е на васкуларните малформации на екстремитети (42.3 %), глава и врат (38.9 %) и тело (19.2 %) (табела 5 и график 5б).

Не се регистрира поврзаност помеѓу распространетоста на васкуларните малформации во однос на третманот за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 5.63975, $p = .227716$).

Кај четири (6.7 %) пациенти застапени се други аномалии покрај васкуларните. Процентуалната разлика регистрација на други аномалии версус не е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.000$). Кај сите три типа на третман во поголем сигнификантен процент не се застапени други аномалии покрај васкуларните малформации (табела 5 и график 5в).

Кај 39 (65.0 %) од вкупниот број пациенти застапени се венските аномалии, кај 18 (30.0 %) лимфатичните и кај тројца (5.0 %) пациенти комбинирани. Процентуалната разлика на застапеноста на венските аномалии версус лимфатичните и комбинираните е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.000$).

Кај конзервативниот третман (71.4 %) и оперативниот третман (90.0 %) венските аномалии сигнификантно најмногу се застапени во однос на лимфатичните ($p = 0.0000$).

Кај третман склерозација несигнификантна поголема застапеност е на лимфатичните малформации (53.8 %) во однос на венските (42.3 %) ($p = 0.4066$) (табела 5 и график 5г). Се регистрира поврзаност помеѓу видот на васкуларните малформации во однос на третманот за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 16.3026, $p = .002639$).

Табела 5:
Приказ на локализација, распространетост и видови на васкуларни аномалии

Третман локализација	Вкупно		конзервативен		склерозација		оперативен	
	број	%	број	%	број	%	број	%
унилатерална	57	95.0	13	92.9	26	100.0	18	90.0
билатерална	3	5.0	1	7.1			2	10.0
Распространетост								
глава и врат	15	25.0	3	21.4	10	38.5	2	10.0
тело	11	18.3	2	14.3	5	19.2	4	20.0
екстремитети	34	56.7	9	64.3	11	42.3	14	70.0
Други аномалии								
да	4	6.7	1	7.1	2	7.7	1	5.0
не	56	93.3	13	92.9	24	92.3	19	95.0
Вид на аномалии								
лимфатични	18	30.0	2	14.3	14	53.8	2	10.0
венски	39	65.0	10	71.4	11	42.3	18	90.0
комбинирани	3	5.0	2	14.3	1	3.8		

График 5а:
Локализација

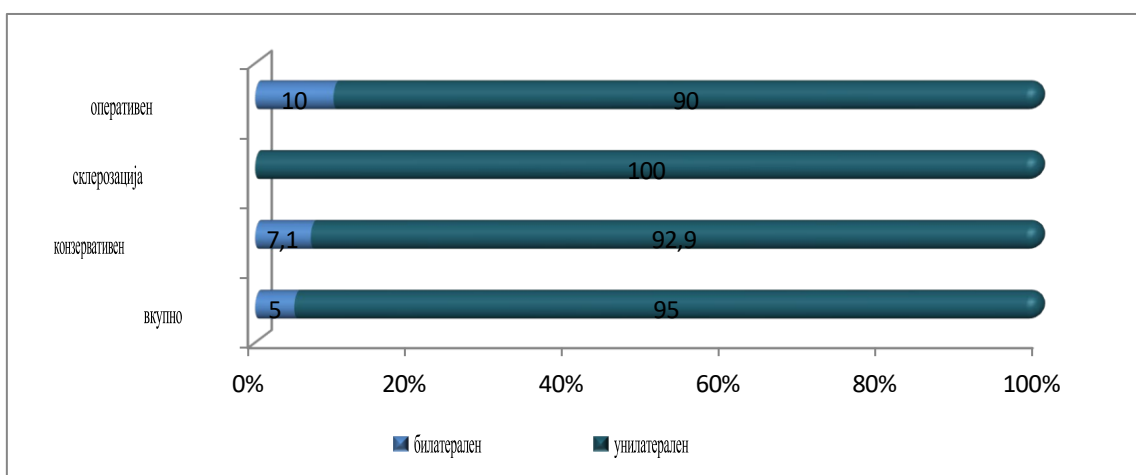


График 5б:
Распространетост

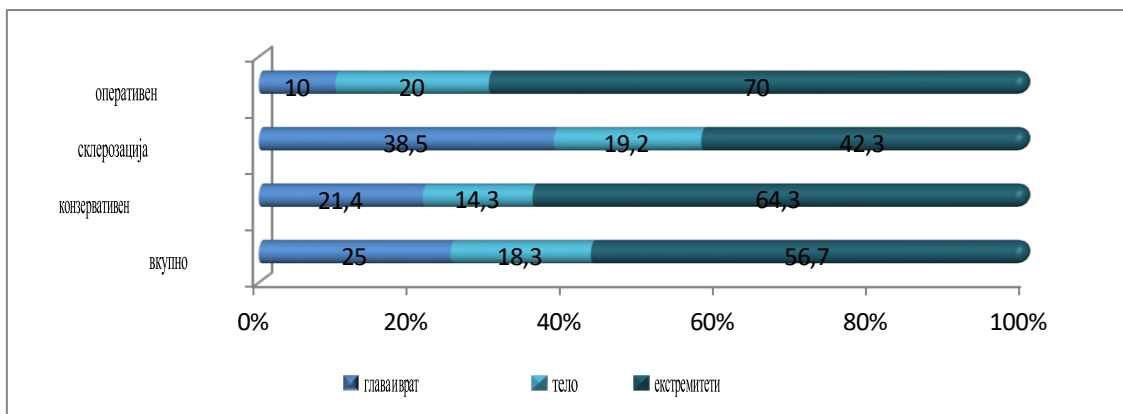


График 5в:
Други аномалии

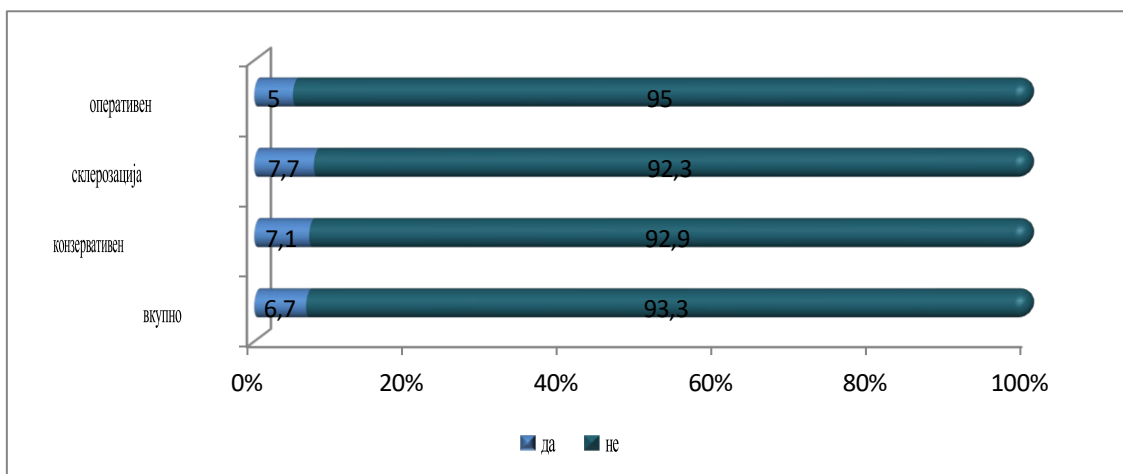
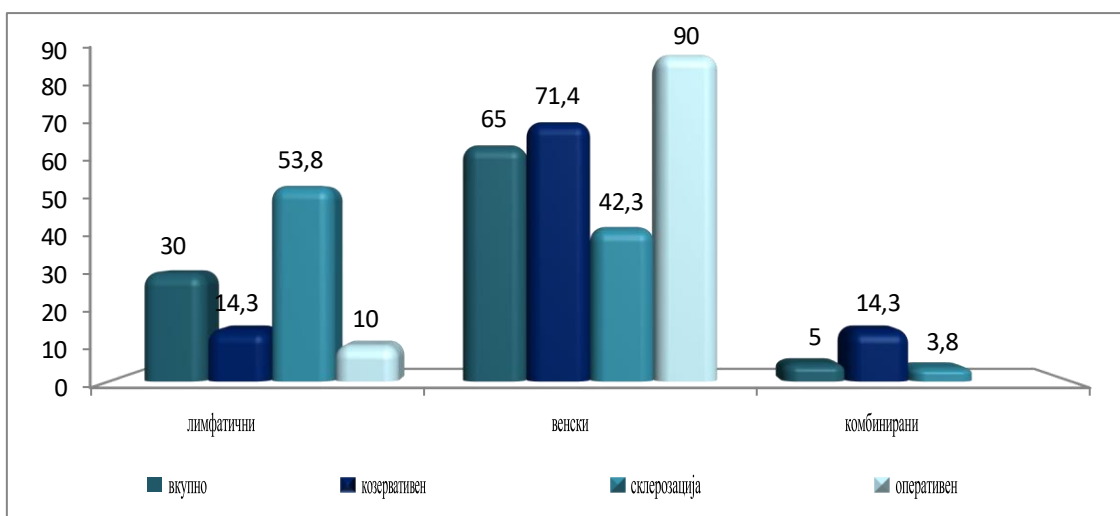


График 5г:
Вид на аномалии



Табела 6:
Приказ на пренатална дијагноза, симптоми, терапија

Третман/ пренатална дијагноза	Вкупно		конзервативна		склерозација		оперативен	
	број	%	број	%	број	%	број	%
да	3	5.0	0		1	3.8	2	10.0
не	57	95.0	14	100.0	25	96.2	18	90.0
Време поминато од раѓање до први симптоми								
на раѓање	8	13.3			3	11.5	5	25.0
до прва година	22	36.7	7	50.0	10	38.5	5	25.0
по прва година	30	50.0	7	50.0	13	50.0	10	50.0
Примена терапија								
да	4	6.7	2	14.3	1	3.8	1	5.0
не	56	93.3	12	85.7	25	96.2	19	95.0
Манифестни симптоми								
болка	1	1.7	1	7.1				
инфекција/инфламација	11	18.3	5	35.7	3	11.5	3	15.0
пореметена функција	4	6.7			2	7.7	2	10.0
нема	44	73.3	8	57.1	21	80.8	15	75.0

График ба:
Пренатална дијагноза

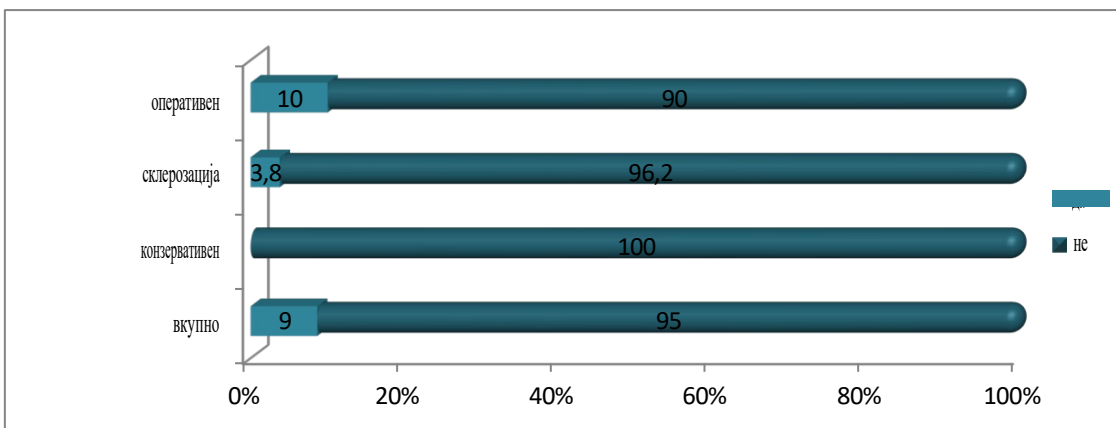


График бб:
Време поминато од раѓање до први симптоми

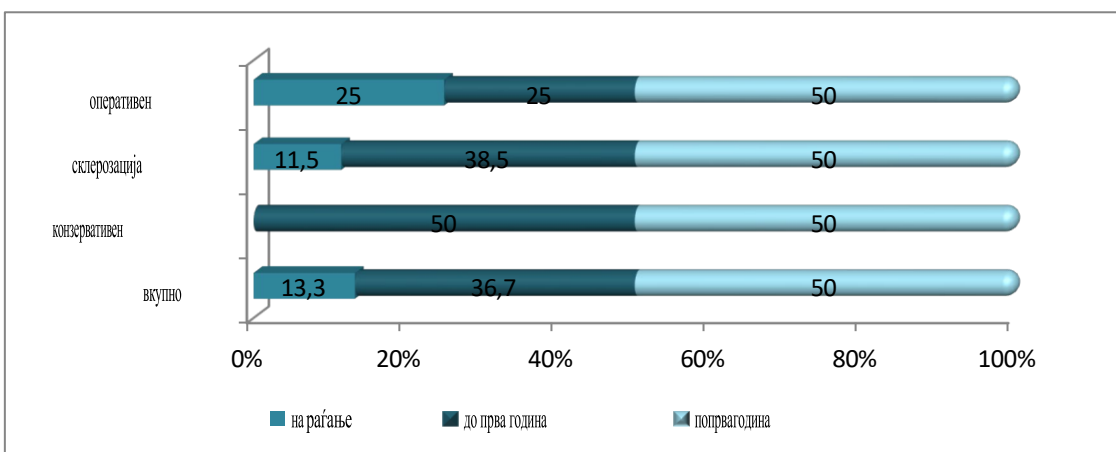


График бв:
Примена терапија

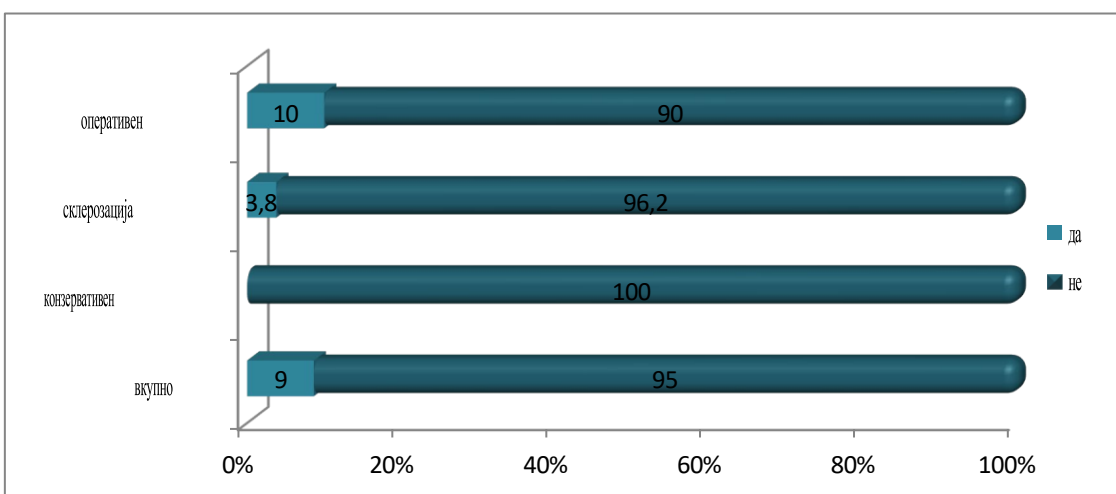
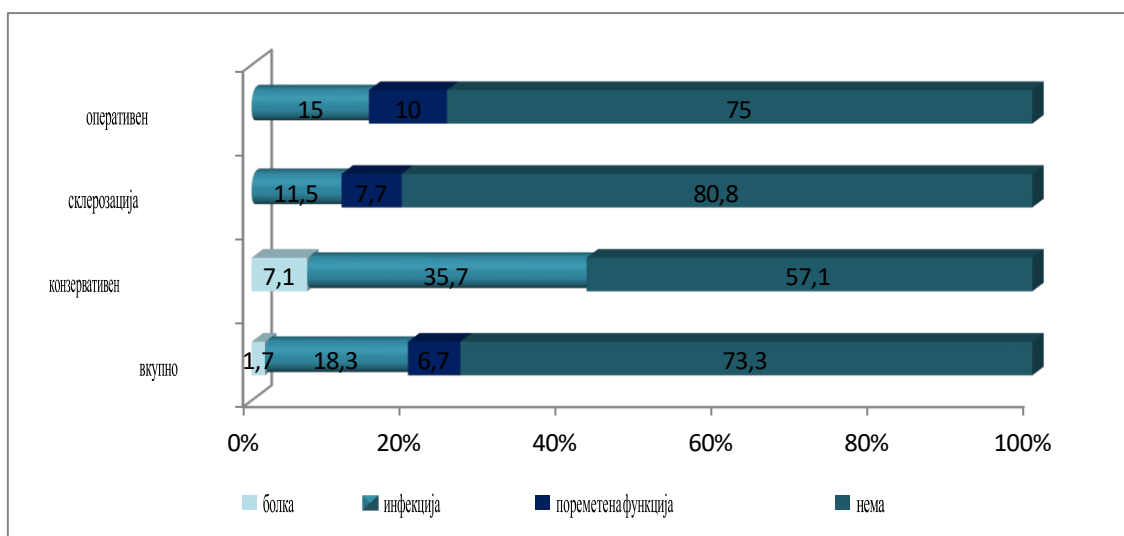


График 6г:
Манифестни симптоми



Пренатална дијагноза за васкуларни аномалии (интраутерини ултрасонографски прегледи) е поставена кај мал број на пациенти само кај 3 (5.0 %). Кај еден (3.8 %) пациент кај кој избор на третман е склерозација и двајца (10.0 %) пациенти кај кои е извршен оперативен третман (табела 6 и график 6а). Не се регистрира поврзаност помеѓу пренаталната дијагноза во однос на третманот за $p > .05$ (Pearson Chi-square:1.86235, $p = .394091$).

Време на првите симптоми кај половина од пациентите се регистрира по првата година, кај 36.7 % се регистрираат симптомите до првата година и кај 13.3 % на раѓањето. Процентуалната разлика помеѓу појавата на симптомите по првата година версус при раѓање и до првата година версус при раѓање е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.00$).

Кај 50.0 % од пациентите во сите три групи во однос на третманот застапено е времето поминато од раѓање до првите симптоми по првата година (табела 6 и график 6б). Не се регистрира поврзаност помеѓу времето поминато од раѓање до првите симптоми и третманот за $p > .05$ (Pearson Chi-square:5.41521, $p = .394091$).

Во најголем дел 93.3 % од пациентите не примиле терапија (табела 6 и график 6в).

Кај 73.3 % не се регистрираат симптоми, кај 18.3 % инфекцијата/инфламацијата, 6.7 % пореметената функција и кај 1.7 % е застапена болката. Процентуалната разлика помеѓу немањето симптоми версус застапеноста на симптоми е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.0000$) (табела 6 и график 6б).

Кај пациентите кои се на конзервативен третман не се застапени симптоми кај 57.1 %, кај пациентите со склерозација кај 80.8 % и кај пациентите со оперативен третман не се регистрираат симптоми кај 70.5 %. Процентуалната разлика е несигнификантна за $p > .05$. Не се регистрира поврзаност помеѓу застапеност на симптоми и третманот за $p > .05$ (Pearson Chi-square:8.38037, $p = .211540$).

Табела 7:
Фамилијарна анамнеза

<i>Мајка</i>	број	%
да	1	1.7
не	59	98.3
<i>Татко</i>		
да	0	
не	60	100.0
<i>Браќа/сестри</i>		
да	1	1.7
не	59	98.3

Само кај двајца пациенти се регистрира фамилијарна историја на васкуларни аномалии, кај една мајка и кај една сестра/брат (табела 7). Фамилијарна историја на васкуларни аномалии од една сестра/брат е застапена во групата на пациенти со конзервативен третман и кај пациент кој е ставен на склерозација се регистрира фамилијарна историја на васкуларни аномалии од мајка.

III. Дијагностички процедури

Табела 6:
Приказ на дијагностичките процедури

Третман Ехосонографски преглед	Вкупно		конзервативен		склерозација		оперативен	
	број	%	број	%	број	%	број	%
да	52	86.7	12	85.7	24	92.3	16	80.0
не	8	13.3	2	14.3	2	7.7	4	20.0
Големина на венските малформации								
>5sm	14	33.3	4	28.6	7	50.0	3	21.4
<=5sm	28	66.7	8	28.6	5	17.9	15	53.6
Типови на лимфатични малформации								
микроцистични	4	19.0	1	25.0	2	50.0	1	25.0
макроцистични	9	42.9			9	100.0		
мешан тип	8	38.1	3	37.5	4	50.0	1	12.5
МРИ								
да	23	38.3	5	35.7	12	46.2	6	30.0
не	37	61.7	9	64.3	14	53.8	14	70.0
Дополнителни испитувања								
лабораториски	49	81.7	12	24.5	23	46.9	14	28.6
останати	1	1.7	1	100.0				
компјутеризирана томографија	6	10.0	1	16.7	1	16.7	4	66.6
дијагностичка пункција	4	6.6			2	50.0	2	50.0
број на склерозации								
1	17	65.4						
2	6	23.1						
3	2	7.7						
повеќе	1	3.8						

График ба:
Ехосонографски преглед

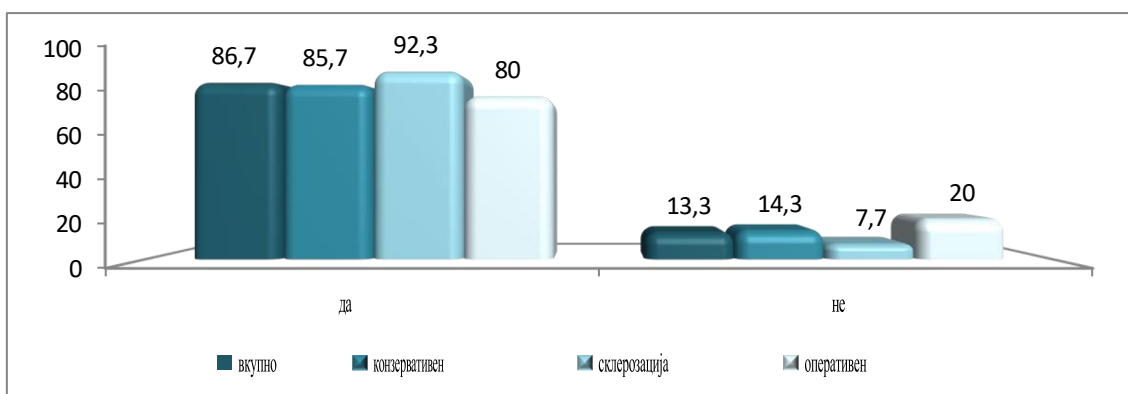


График бб:
Големина на венски малформации вкупно

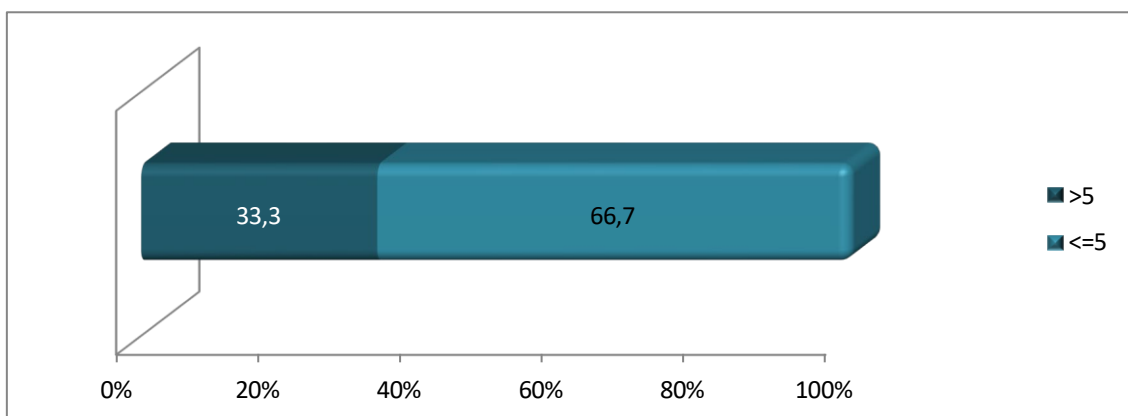


График бв:
Типови на лимфатични малформации вкупно

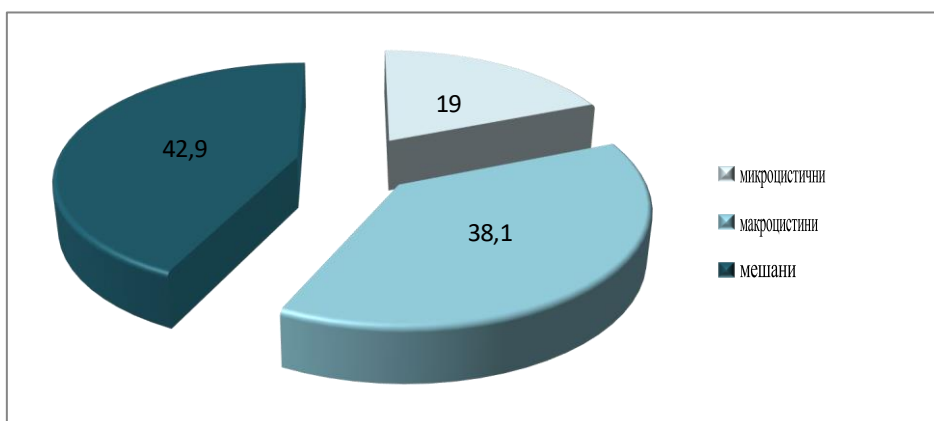


График бг:
МРИ

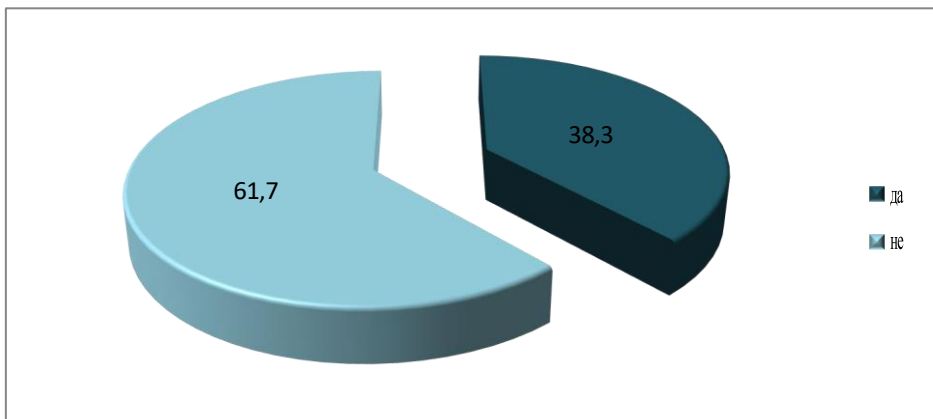


График бд:
Дополнителни испитувања

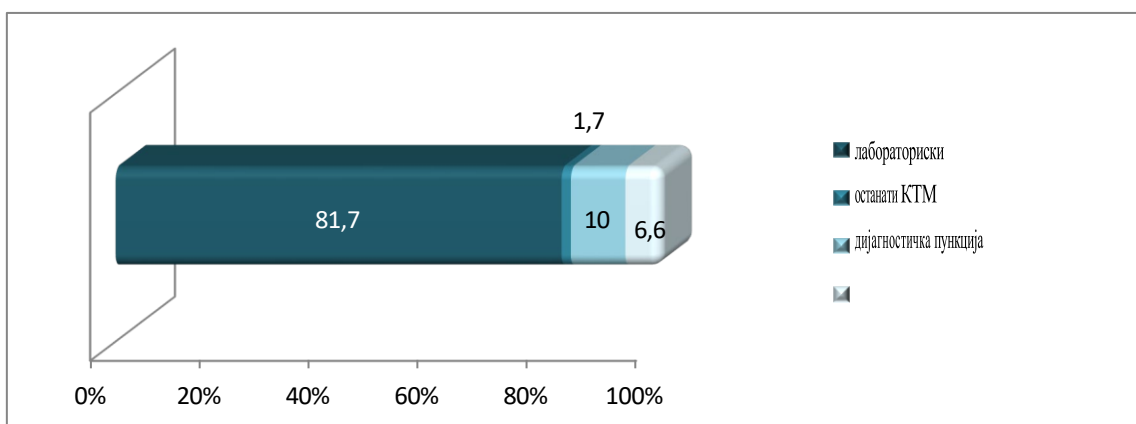
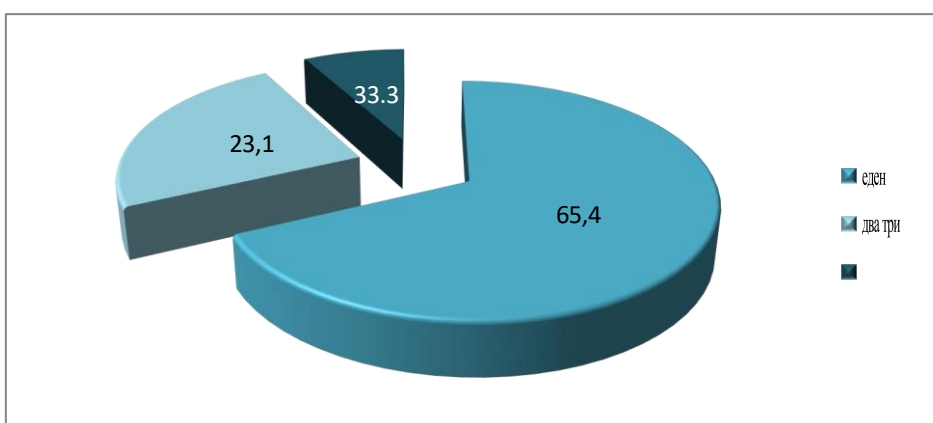


График бе:
Број на склерозации



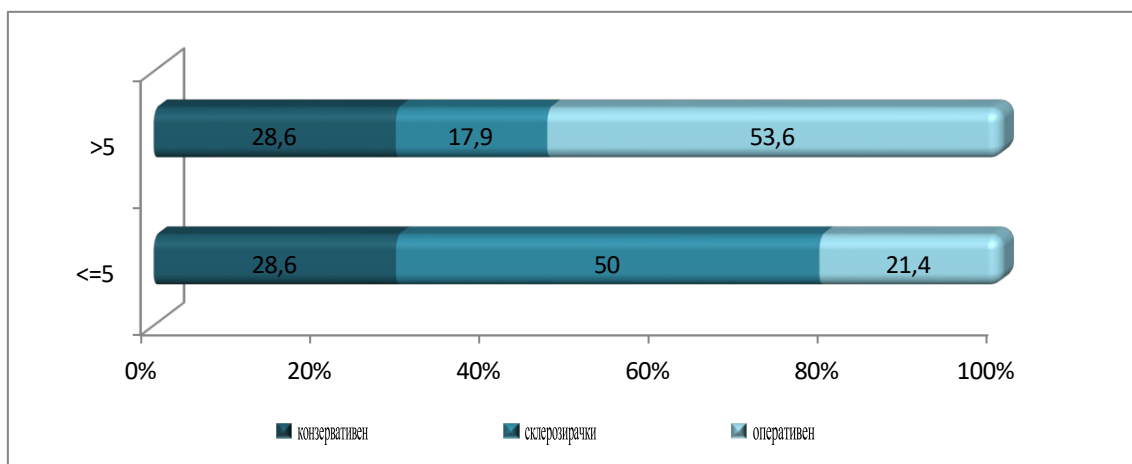
Ехосонографски преглед е направен кај 86.7 % од пациентите, а не кај 13.3 %. Процентуалната разлика помеѓу направениот преглед версус не е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$). Во сите три третмани во

најголем процент направен е ехосонографски преглед, кај конзервативниот третман застапеноста е кај 85.7 %, кај склерозацијата е 92.3 % и оперативниот 80.0 % (табела 6 и график 6а). Не се регистрира поврзаност помеѓу застапеност на ехосонографски прегледи и изборот на третман за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 1.49620, $pp = .473266$).

Големината на венската малформација кај 33.3 % од пациентите (42) е над 5, а кај 66.7 % под и еднаква на 5. Процентуалната разлика помеѓу двете големини на венските малформации е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.0022$) (табела 6 и график 6б). Половина од венските малформации со големина под и еднаква на 5 се поставени на склерозирачки третман. Процентуалната разлика помеѓу големините на венските малформации над 5 според третманот е статистички сигнификантна за $p < 0.05$. 53.6 % од венските малформации со големина над 5 се поставени на оперативен третман. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference тест, $p = 0.2464$) (табела 6 и график 6б/1). Не се регистрира поврзаност помеѓу големината на венските малформации и изборот на третман за $p > .05$ (Pearson Chi-square: 5.62500, $p = .060055$).

График 6б/1:

Големина на венски малформации според третман



Од типови на лимфатични малформации во најголем процент е застапен мешаниот тип со 42.9 %, потоа следи со 38.1 % макроцистичниот и кај 19.0 % е застапен микроцистичниот. Процентуалната разлика помеѓу застапеноста на типовите на лимфатични малформации е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (табела 6 и график 6в). Половина од лимфатичните малформации кои се микроцистичен тип (50.0 %) се поставени на конзервативен третман. Процентуалната разлика помеѓу лимфатичните малформации кои се микроцистичен тип според третманот е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference тест, $p = 0.1719$). 100.0 % од макроцистичните лимфатични малформации се поставени на склерозација. 50.0 % од мешаниот тип лимфатични малформации се поставени на оперативен третман. процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference тест, $p = 0.4256$) (табела 6 и график 6в/1). Не се регистрира поврзаност помеѓу типовите на лимфатичните малформации и изборот на третман за $p > .05$ (Fisher exact 2 tailed test , $p = .138218$).

График 6в/1:

Типови на лимфатични малформации според третман

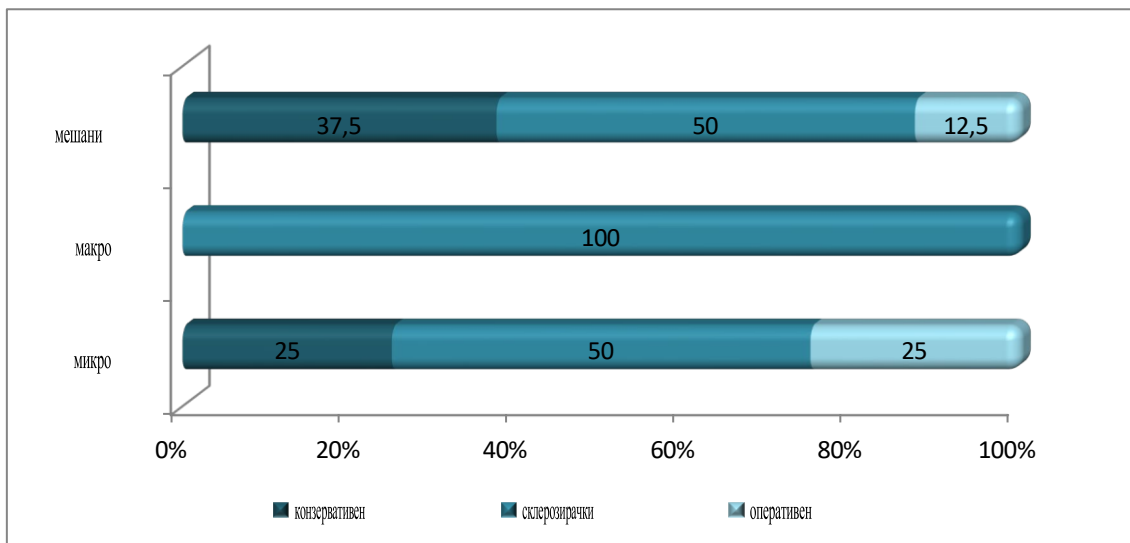
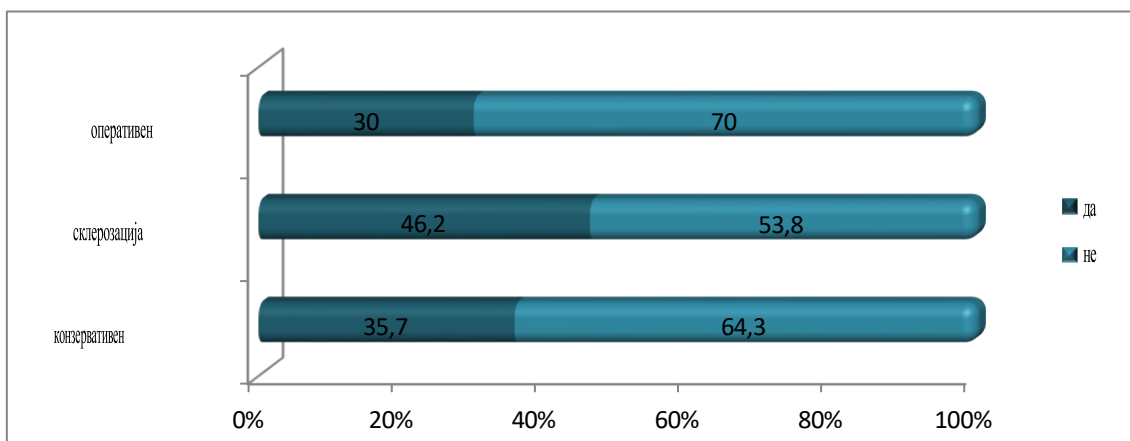


График 6г/1:
МРИ



МРИ е направен кај 38.3 % од пациентите, а не кај 61.7 %. Процентуалната разлика помеѓу направен МРИ версус не е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.0104$) (табела 6 и график 6г). Во сите три групи според третманот во најголем процент не е направен МРИ – 70.0 % оперативен, 53.8 % склерозација и 64.3 % конзервативен (табела 6 и график 6г/1).

Од дополнителните испитувања кај пациентите е спроведено лабораториско испитување кај 81.7 %, останато кај еден пациент, КТМ кај 10 % и дијагностичка пункција кај 6.6 %. Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу дополнителните испитувања т. е. лабораториски версус останатите е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.0000$) (табела 6 и график 6д). Лабораториските истражувања се спроведени кај 46.9 % од групата кај која е извршена склерозација, КТМ кај 66.6 % во групата со оперативен третман и дијагностичка пункција и кај склерозација и оперативен третман (50.0 %).

Кај 65.4 % е спроведен еден третман со склерозација т. е. е постигнат одличен одговор (комплетна регресија на лезијата), кај 23.1 % две склерозации, кај 7.7 % три и кај еден пациент се спроведени повеќе склерозации. Процентуалната разлика на една спроведена склерозација версус повеќето е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.00$) (табела 6 и график 6е).

IV. Посттерапевска евалуација

Посттерапевски ЕХО (повторен преглед) преглед е направен кај 39.1 % од пациентите со васкуларни малформации, според третманот кај 77.8 % со склерозација и 22.2 % со оперативен третман (табела и график 7). Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање на повторните ЕХО прегледи од 65.4 % во однос на првото ЕХО, темпо на опаѓање за 41.7 % во групата со склерозација и 75.0 % во групата на оперативен третман. Повторен ЕХО преглед не е направен кај ниту еден пациент со конзервативен третман.

Кај пациентите со склерозација повторен ЕХО преглед е направен и е компариран со претходниот кај 14 (53.8 %), а кај пациентите со оперативен третман кај четири (20.0 %). Процентуалната разлика помеѓу склерозација версус оперативен третман е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference тест, $p = 0.0199$).

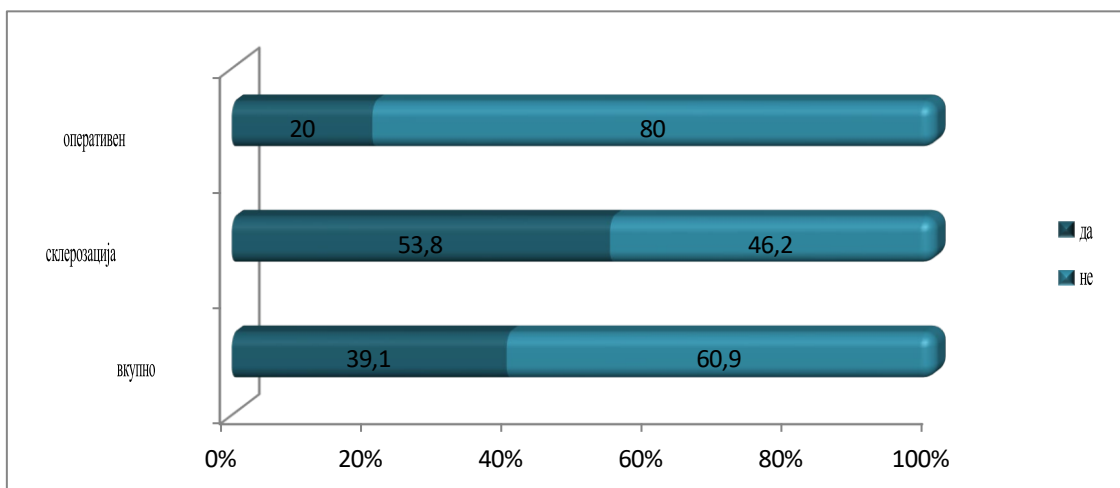
Табела 7:

Приказ на посттерапевски ЕХО (повторен) преглед

ЕХО преглед	Вкупно		склерозација		оперативен	
	број	%	број	%	број	%
да	18	39.1	14	77.8	4	22.2
не	28	60.9	12	42.8	16	57.2

График 7:

Приказ на посттерапевски ЕХО преглед



Кај сите пациенти кај кои е извршена склерозација и оперативен третман (46) се регистрираат подобрени васкуларни аномалии.

V. Компликации и ревизија

По третманот компликации се регистрираат само кај еден пациент, кај 97.8 % не (табела 8).

Профил на пациентот со компликација е од женскиот пол, возраст 10 години, венска малформација на екстремитетот, пренатална дијагноза не е поставена, направен е МРИ и КТМ, големината на малформацијата е под 5 см, поставена е на оперативен третман и хоспитализацијата е повеќе од 3 дена. Кај пациентите со склерозација не се регистрираат компликации.

82.6 % (38) од вкупниот број пациенти кај кои имаат склерозација и оперативен третман имаат престој во болница до два дена, а 17.3 %(8) над три дена. Процентуалната разлика помеѓу престојот во болница до два дена версус престојот над три дена е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) (табела и график 8).

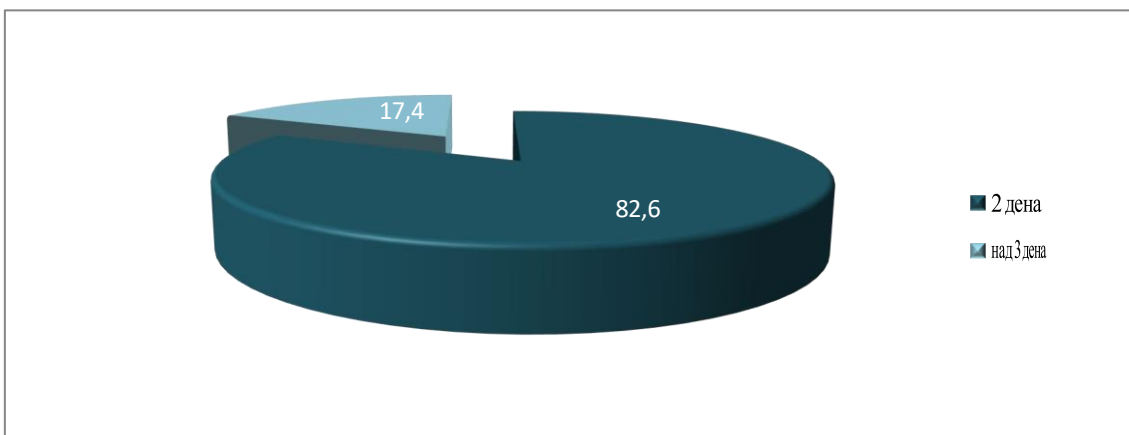
Табела 8:

Приказ на компликации и престој во болница

Компликации	број	%
да	1	2.2
не	45	97.8
Времетраење на постоперативниот престој во болница		
2 дена	38	82.6
над 3 дена	8	17.4

График 8:

Приказ на престој во болница на вкупниот број пациенти



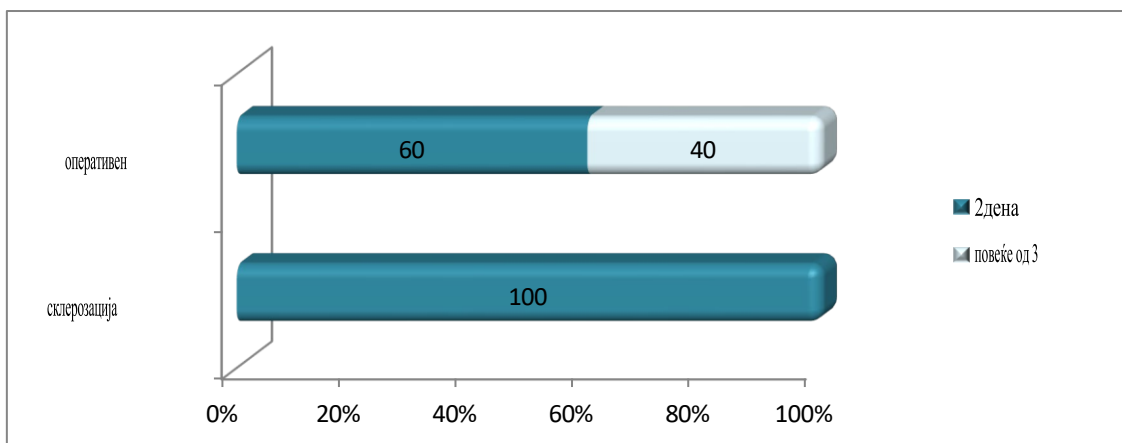
Табела 9:

Приказ на времетраење на постоперативниот престој во болница според изборот на третман

Престој во болница	склерозација		оперативен третман	
	број	%	број	%
2 дена	26	100.0	12	60.0
над 3 дена			8	40.0

График 9:

Приказ на времетраење на постоперативниот престој во болница



Пациентите кај кои е извршена склерозација како избор на третман во болница престојуваат сите 26 (100.0 %) два дена.

Пациентите со оперативен третман 60.0 % престојуваат во болница два дена, додека 40.0 % престојуваат повеќе од три дена (табела и график 9).

Кај склерозацијата како избор на третман пациентите имаат статистички сигнификантен пократок престој во болница во однос на оперативниот третман (Difference test, $p=0.0004$). Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу изборот на третман и времетраењето на престој во болница за $p < 0.05$ (FisherExact 2 tailed test, $p=0.000482$).

**Приказ на дел од пациентите, лекувани на Универзитетска клиника за
детска хирургија, со васкуларни малформации од типот на ЛМ и ВМ**



Слика бр.1 (Пациент бр.1) ЛМ во лева вратна регија присутна од раѓање



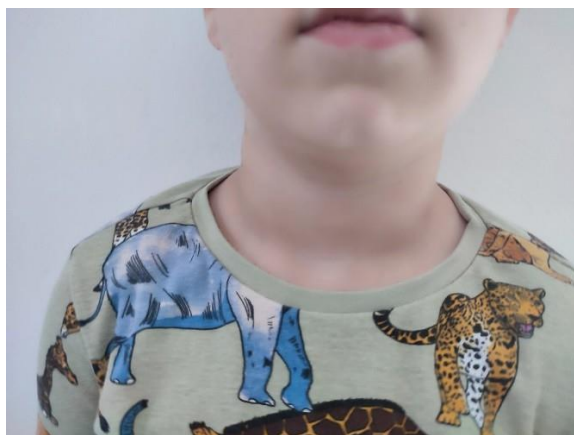
Слика бр. 2: (Пациент бр.1) ЛМ во лева вратна регија присутна во раното детство



Слика бр. 3: (Пациент бр.1) Пункција на ЛМ



Слика бр. 4: (Пациент бр.1) Добисена содржина од пункција на ЛМ



Слика бр. 5: (Пациент бр.1) ЛМ во левата вратна регија, после склерозација.



Слика бр. 6: (Пациент бр.2) ВМ на дланка од палмарна страна



Слика бр. 7: (Пациент бр.2) Состојба на ВМ по склерозација во еден наврат



Слика бр. 8: (Пациент бр.3) VM во предел на десна вратна регија и десна рамена регија



Слика бр. 9: (Пациент бр.3) Состојба по склерозација на VM во предел на десна вратна регија и десна рамена регија



Слика бр. 10: (Пациент бр.4) VM во десна лицева регија која го зафаќа и окото



Слика бр. 11: (Пациент бр.4) VM во предел на десна лицева регија и окото, состојба по склерозација



Слика бр. 12: (Пациент бр.5) VM во лева ингвинална регија добро ограничена под 5 cm



Слика бр. 13: (Пациент бр.5) Оперативно третирана VM во ингвинална регија



Слика бр. 14: (Пациент бр.6) VM во предел на колено присутни флеболити



Слика бр. 15: (Пациент бр.6) Оперативно третирана VM на со коленото



Слика бр. 16: (Пациент бр.7) SturgeWeber syndrome



Слика бр. 17: (Пациент бр.8)
ВВМ на лева потколеница и на
дорзална страна од лево стапало



Слика бр. 18: (Пациент бр.8) ВВМ состојба по оперативен
третман

6. ДИСКУСИЈА

Прашањето за правилниот избор и типот на лекување се појавени од самото откритие на овие васкуларни аномалии. Според ISSVA класификацијата направена е поделбата на васкуларните малформации, што е во зависност од нивниот третман. Оваа класификација и денес е во употреба со одредени ревизии. Едно од најтешките прашања е одлуката за склеротерапија или хируршка терапија или нивна комбинација на овие малформации. Дали детето ќе биде лекувано на ваков или онаков начин, зависи од повеќе фактори, но потребно е следење на аномалијата без оглед на видот на третманот. Сепак, исклучителна важност има возраста на детето, неговите пропратни аномалии, функционалните оштетувања, како и компликациите на малформацијата. Затоа е неопходно да се познаваат можните начини на лекување со цел да се одбере најдобриот со максимум добри резултати или комбинација на неколку начини на лекување. Секој кој третира васкуларни аномалии мора внимателно и квалитетно да ја следи состојбата на пациентот за да се види напредокот и успехот во лекувањето, но и да се воочат штетните ефекти од терапијата и евентуалната резистентност од истата. Треба постојано да се има на ум успехот на терапијата и несаканите ефекти и потреба на истата. Потребно е да се донесе правилна одлука за изборот на лекување во минимално инвазивна метода, конверзија во хируршки третман или пак комбинација на истите. Личните ставови кои се неизбежни мора да имаат солидна подлога во доброто познавање на овој проблем. Неизбежен е критичкиот став за успешноста за поедините облици на лекување.

1. Спонтанa регресија на васкуларната малформација е речиси неможна. Во литературата е опишана спонтанa регресија на ЛМ под 1 %. Не се пронајдени резултати на спонтанa регресија на ВМ. Во овој докторски труд е опишана спонтанa регресија кај еден пациент со лимфатична малформација. Нема опишано спонтанa регресија на венска малформација. Оттука се поставува прашањето дали и колку треба да се чека за интервенција на ЛМ и дали времето на чекање претставува изгубено време. Но, минималниот инвазивен метод на склерозација со кој се постигнуваат добри до одлични резултати не претставува проблем.

2. Светската литература дава податоци за фетална дијагноза со ехосонографија на васкуларните малформации поточно на лимфатичните малформации од 50% до 65%. Во овој труд со фетална ехосонографија се дијагностицирани само 5% од децата со малформација, односно 3 деца од вкупно 60 испитаници.

3. Индикациите за склерозација на ЛМ и ВМ се покажаа со висок степен на успех во лекувањето. Од досегашните следења во литературата и искуствата на Клиниката за детска хирургија се заклучува дека склерозацијата како минимално инвазивен метод во лекувањето на васкуларните аномалии е метод на избор со максимално позитивни резултати. Индикациите за склерозација од ЛМ со тек на време се прошируваат и на третман на венските малформации. Најголем успех во склерозацијата се постигнува кај ЛМ од макроцистичен тип. Повеќекратни склерозации се потребни кај микроцистичниот тип на ЛМ. ВМ со големина од 5 см и под 5 см подлежи на хируршки третман. ВМ со големина од 5 см и над 5 см подлежат на склерозација. Бројот на склерозации е индивидуален во зависност од регресијата на малформацијата. Во оваа студија кај сите микроцистични лимфатични малформации е применет методот на склерозација со добар до

одличен успех. Кај 50% од мешан тип на лимфатични малформации е применет комбиниран тип на лекување со добар до одличен успех. Различни автори опишуваат различен број на сеанси на склерозација со различен ефект во зависност од типот на васкуларната малформација. Во нашата студија одличен успех има постигнато кај 65.4% со една склерозација, кај 23.1 % со две склерозации и 33.3% со три склерозации.

4. Видот на склерозантното средство и какво е неговото влијание врз успехот на регресијата на малформацијата. На нашата Клиника, Ј.З.У. Клиника за детска хирургија – Скопје за првпат се употребува склерозантното средство - блеомицин кое е одобрено за употреба од Агенцијата за лекови и медицински средства Малмед. Во другите земји се употребуваат и други средства за склерозација кои имаат одреден позитивен или негативен ефект во лекувањето. Shigematsu во својата ретроспективна студија кај 18 пациенти со ВМ на окуларната регија опишува повеќе од 80 % редукција и над 50 % редукција кај 8 пациенти користејќи блеомицин склеротерапија. Не се опишуваат компликации, а рекуренцијата е кај 1 пациент. Although во неговата рандомизирана студија има вклучено 38 деца кои се лекувани со апсолутен етанол во споредба со блеомицин. Апсолутниот етанол давал компликации како локализиран оток на кожата, мускулна фиброза, па дури и мозочна емболизација во споредба со блеомицин склерозацијата. Одредени студии опишуваат успешни резултати во комбинација склеротерапија со ласер особено кај цервикофацијалните ВМ. Mohan опишува ретроспективна студија кај 32 деца со склерозација со блеомицин на ВМ речиси со исти заклучоци како претходната студија. Although Zhang и соработниците опишуваат рандомизирана студија од 138 деца каде го споредуваат ефектот на склерозација со блеомицин и апсолутен алкохол. Апсолутниот алкохол дал негативни ефекти во лекувањето, како: кожна некроза, локален оток, мускулна фиброза, па дури и мозочна емболија.

Rozman опишува одлични резултати со склерозација со блеомицин кај 63 % на лезиите и добри резултати кај 21 % пациенти. Niramis⁷³ опишува добри резултати со склерозација на блеомицин кај 83 %. Baskin⁷⁴ прикажува добри резултати кај 95 % од склерозираниите со блеомицин. Морталитет не е пријавен. На нашата Клиника, кај 65.4 % имаме еден третман со склерозација, кај 23.1 % третман со две склерозации, кај 7.7 % третман со три склерозации. Добри до одлични резултати се постигнати кај 76.6 % од децата. Морталитет немаме регистрирано.

Alonso опишува случај на цервикална ЛМ третирана со ОК-432 со кој е постигнато комплетно излекување и нема рецидив нотирани по 16 месеци од склеротерапијата⁶⁸.

Likewise Bloom претставува студија во САД за третманот на ЛМ со склеротерапија со ОК-432 со заклучок дека е ефективен за макроцистичните ЛМ, но помалку ефективен кај микроцистичните и мешаните ЛМ⁶⁹.

Giguere и соработниците од САД опишуваат студија од 29 пациенти со ЛМ со склеротерапија со ОК-432 кај деца од 6 месеци до 18 год. со локализација на ЛМ на главата и вратот со успех до 86 %⁷⁰. Во нашата студија застапеноста на васкуларните малформации е на екстремитетите 42.3 %, на главата и вратот 38.9 % и на телото 19.2

%. Унилатерална промена е застапена кај 95 %, а кај останатите 5 % нотирани е билатерална промена.

Wheeler и соработниците опишуваат студија во Нов Зеланд со примерок од 7 деца под 5 години со ЛМ и склеротерапија со ОК-432 со речиси одличен одговор на макроцистичните ЛМ⁷¹. Banieghbal во студија од 35 пациенти од Јужна Америка, прикажува успех со склеротерапија со ОК-432 и комплетна регресија до 96 %. Rautio и соработниците од Финска опишуваат студија од 14 деца со средна

возраст од 14 месеци, ефикасност на склеротерапијата на ЛМ и нејзината ефективност. Laganne⁷² опишува студија од 11 деца со ЛМ на главата и вратот во Финска со склерозација со ОК-432 со одлични резултати и претставува прва линија на третман за ЛМ.

5. Во однос на застапеноста на лимфатичните малформации, тие се најчести на главата и вратот (околу 75 %) и се детектираат на раѓање. Сепак 65 % од лимфатичните малформации се манифестираат околу втората година од животот. За разлика од лимфатичните, застапеноста на венските малформации е 40% на главата и вратот, Во овој труд појавата застапеноста на венските малформации на главата и вратот е 25%, на телото 18% и на екстремитетите 56%. Инциденца на лимфатичните малформации е 1.5-2.8 на 6000 раѓања, а на венските малформации инциденцата е 2 -5 на 10.000 раѓања. Отокот и козметскиот дефект се најчести симптоми присатни по раѓање кај децата со лимфатични малформации. Венските малформации обично не се видливи при раѓање, но истите се појавуваат во раната предшколска или раната адултна возраст. Во нашата студија првите симптоми се забележани во првата година односно кај 36,7 %, а кај останатите 13,3 % првите симптоми се забележани по самото раѓање.

6. Во однос на компликациите со блеомицин склерозацијата како кожен еритем, локален оток, индурација, инциденцата е помалку од 30 % во светски размери. Клиничките студии од различни центри третирани со блеомицин не рапортираат пулмонална фиброза како најтешка компликација. Ризикот од истата е третирање со блеомицин од 150 mg или 450 IE. Морталитет од склерозација со блеомицин во светски размери не е пријавен. На нашата Клиника имаме компликација од видот на erythema flagellatum кај едно дете 1.7 %.

7. Во поглед на идната перспектива за употреба на лековите за таргетирање на молекулите на васкуларните аномалии кои се состојат од хипотези за патогенезата на болеста, се претпоставува дека во иднина третманот со биолошките лекови може да стане достапен. Во моментот сиролимусот mTOR инхибитор е еден од најперспективните лекови за различни васкуларни малформации лимфатични и венски. Првата клиничка студија е направена во Јапонија и врз основа на добиените резултати лекот е одобрен во 2021 год.

8. Споредба на општа ендотрахеална анестезија со општа анестезија со ларингеална маска. Кај пациентите во општа анестезија, употребата на ларингеална маска е значајна алтернатива во однос на ендотрахеалната интубација. Вметнувањето на ларингеална маска во одржувањето на дишниот пат е помалку инвазивна метода и предизвикува помал стрес одговор на организмот во споредба со ендотрахеалниот пристап⁷⁶. Исто така, одржувањето на дишен пат со ларингеална маска доведува до подобрена хемодинамска и респираторна слабост кај пациентите, поефикасно мукоцилијарно прочистување и намалена потреба од анестетици. Одредени студии покажуваат побрзо намалување на постоперативната болка, науzea, кашлање и дисфонија, иако сознанијата се контраверзни во поглед на постоперативната науzea, повраќање и потреба од аналгетици. Дополтно, покажан е и намален ризик за респираторни инфекции со употреба на ларингеална маска во општа анестезија и помало засегнување на когнитивните способности во повозрасната популација⁷⁷.

При краткотрајни оперативни процедури, употребата на општа анестезија со ларингеална маска со соодветни анестетици, мидазолам и пропофол, без мускулни релаксанти и со помош на инхалаторни гасови овозможува намалување на анестезиолошките компликации и постоперативното време на опоравување. Според

некои студии, можно е одржување на општа анестезија со ларингеална маска и за процедури кои траат повеќе од 2 часа. Мета-анализата и систематскиот преглед на Ху со соработниците, за споредба на ларингеална маска со ендотрахеален тубус, покажа дека ларингеалната маска има одредени предности во однос на трахеалниот тубус коишто се однесуваат на појавата на компликации (кашлање, зарипнатост и кислородна десатурација). Разликите не се статистички сигнификантни во поглед на тешкотиите при интубација, појава на ларингоспазам, постоперативен ларингитис и дислокација на дишен пат или аспирација.

Во студии кои вклучуваат педијатриски пациенти, употребата на ларингеалната маска покажала побрзо опоравување, помала инциденца на трауматска мекоткивна повреда и повреда на ларинкс, постоперативна психомоторна агитација кај децата и поголема сатисфакција кај родителите во споредба со трахеалната интубација. Релативно краткото време на хоспитализација е предност на минимално инвазивната метода со склерозација во детската патологија. Во нашето истражување од 60 испитаници кај 8 деца, односно 13.8 % е применета општа анестезија со ендотрахеална интубација.

9.Блеомицин електросклеротерапијата (BEST) е новитет во лекувањето на венските малформации. Првите описи се дадени во јануари 2019 со серија на пациенти до јануари 2020 год. одобрени од етичката комисија на Медицинскиот факултет Martin-Luther Универзитет во Хале. Во електрохемотерапијата со блеомицин се исклучени деца помали од 5 год., бремени жени, пациенти со хронична пулмонална дисфункција, пациенти со интолеранција на блеомицин, пациенти со историја на епилепсија, пациенти со примена кумулативна доза на блеомицин. Оваа постапка се изведува со директна перкутана интралезиона инјекција во васкуларната малформација под ултрасонографија, позиција на електродите и апликација на кратки електрични импулси. Во употреба се три вида електроди: а) линеарна, б) хексагонална и в) фингер електрода, во зависност од анатомската локација и големината на лезијата (кај малите суперфицијални лезии се користи фингер електродата).⁶³

10.Еден од начините на неконвенциолен начин на лекување на ЛМ и ВМ е и алтернативната медицина, која вклучува мезотерапија и хомеопатија. Мезотерапија е примена на хијалуронска киселина, витамини, антикоагуланси и колаген. Целта на мезотерапијата е да се зголеми активноста на фибробластите за да се создаде поголема концентрација на колаген и еластин кои помагаат полесно да се регенерира кожата. Хомеопатија – основач е германскиот лекар Самуел Ханеман (1755 – 1843). Лекот кој се дава кај здрави личности предизвикува симптоми, а кај болни ги лечи истите симптоми. Хомеопатијата ги поттикнува одбранбените механизми да работат подобро за зачувување на здравјето. Лековите кои се употребуваат се добиваат на природна база.

Последниве години, мултипните медикаменти, примарно базирани на адаптација на онколошките агенци, се користат кај пациенти со комплексни и животозагрозувачки васкуларни аномалии. Тука се вклучени лекови, како: bevacizumab, interferon-alfa, cyclophosphamide и ги имаат ризикот и негативните ефекти при апликација. Во раните 2000 год. одредени автори ја рапортираат важноста на РИК3/АКТ/МАРК и TGF- β сигналот во патогенезата на васкуларните аномалии. Сиролимусот бил прв употребен 2010 год., во лекување на Kaposi sarcom, Kaposi formhemangi endothelium со неговата ефикасност на mTOR инхибитор. Во 2016 год. е публикувана проспективна клиничка студија со потврда на ефикасноста и безбедноста на сиrolimusот кај третман на комплексните васкуларни аномалии.

11.РИК3 инхибиторот постанал следен голем тераписки таргет за васкуларните аномалии. Trametinib е лек со МЕК инхибиција со можност да се користи при АВ

малформациите и комплицираните лимфатични малформации. Rapamycin е макролипид кој ја инхибира компонентата PIK3. Нус појавата на овој лек се гастроинтестинални тегоби, липиден дисбаланс, пореметување во коскената срцевина. Се лекува со кортикостероиди и антибиотици. Alpelisib е лек кој дава PIK3 CA инхибиција при лекување на PROS. Деталната дискусија за фамилијарната историја, наодите и генетичките тестирања се важни податоци и резултати за соодветно згрижување на пациентите со васкуларни малформации и тумори.

Улогата на генетичарите и важноста на генетичките тестирања ќе стане важен фактор во наодите кај васкуларните аномалии за нивниот раст, етиологијата кај малформациите и туморите.

7.ЗАКЛУЧОЦИ

Според добиените резултати од нашево истражување донесени се следниве заклучоци:

1. Застапеноста меѓу половите машки и женски е 50 % со 50 %. Не е регистрирана статистички сигнификантна поврзаност помеѓу полот и изборот на третман на лекувањето за $p > 0.5$ (Pearson Chi Square).
2. Во нашата група на испитаници 85 % се од урбана средина, само 15 % се од рурална средина. Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу местото на живеење и изборот на третманот на лекувањето за $p > 0.5$ (Pearson Chi Square).
3. Според националната припадност 58.3 % се Македонци, 36.7 % Албанци, Турци 3.3 % и Роми 1.7 %. Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу националноста на пациентите и изборот на третман на лекување за $p > 0.5$ (Pearson Chi Square).
4. Според локализацијата на васкуларната малформација не се регистрира сигнификантна поврзаност за $p > 0.5$ (Pearson Chi-Square) во однос на изборот на третман. Во најголем процент застапеноста на екстремитетите е 42.3 %, глава и врат 38,9 % и на телото 19.2 %. Застапеноста на унилатералните малформации верзус билатералните е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Differens test $p < 0.000$).
5. Кај третманот склерозација како неинвазивна метода несигнификантна поголема застапеност е на ЛМ 53.8 % во однос на ВМ 42.3 %. Се регистрира поврзаност помеѓу видот на васкуларните малформации во однос на третманот за $p < 0.05$ (Pearson Chi Square).
6. Пренаталната дијагноза на васкуларните малформации е поставена само кај 5 % од пациентите. Не се регистрира сигнификантна поврзаност во однос на изборот на третман за $p > 0.5$ (Pearson Chi Square).
7. Времето на појавата на првите симптоми кај 13.3 % е по раѓање на детето, до првата година е кај 36.7 %, а останатите после 2. година од возраста. Процентуалната разлика на појава на симптомите до првата и по првата година е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test $p < 0.0000$).
8. Кај 20.6 % од пациентите има одреден тип на симптоми, а кај 73.3 % нема појава на симптоми. Процентуалната разлика има, односно нема симптоми е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test $p < 0.0000$).
9. Дијагнозата на васкуларните малформации е потврдена со ЕХО прегледи кај 86.0 %. Не се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу ЕХО прегледите и изборот на третман на лекувањето за $p > 0.5$ (Pearson Chi Square).
10. Кај 6.7 % од испитаниците се застапени други аномалии покрај васкуларните. Процентуалната разлика помеѓу има или нема други аномалии е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test $p < 0.0000$).
11. Половината од испитуваните венски малформации се на големина од 5 и под 5 см и истите се подложени на склерозација. Процентуалната застапеност помеѓу големината на венската малформација и изборот на третман е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Pearson Chi-Square).
12. 100 % од типот на макроцистичните ЛМ се склерозирани, 50 % од ЛМ од мешан тип имаат комбиниран начин на лекување склерозација и оперативен пристап. Процентуалната разлика помеѓу типот на ЛМ и изборот на третман е

статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test 0.0000). Во однос на добиените резултати од лекувањето кај 65.4 % е постигнат одличен одговор со склерозација со една сеанса, кај 23.1 % е истиот одговор со две сеанси на склерозација и кај 7.7 % три и повеќе сеанси на склерозација. Процентуалната разлика на една сеанса версус повеќе сеанси е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test 0.0000).

13. Хоспитализацијата на пациентите е до 2 дена со склерозација и над два дена со оперативен третман. Се регистрира сигнификантна поврзаност помеѓу изборот на третман и времетраењето на престојот во болница за $p < 0.05$ (Fisher Exact t, test) Релативно краткиот престој на Клиниката е една од предностите на склерозацијата како минимално инвазивна метода во начинот на лекување на васкуларните малформации.
14. Согледувањата од ова истражување покажуваат дека минимално инвазивната метода со склерозација претставува сигурен, ефикасен и безбеден метод во лекувањето на венските и лимфатичните малформации и претставува избор на третман на истите кај деца до 14 години.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Hemangiomas and Vascular Malformations in Infants and Children: A Classification Based on Endothelial Characteristics John B. Mulliken, M.D. and Julie Glowacki, Ph. D. *Plastic and Reconstructive Surgery, March 1982 Vol 69, No. 3*
2. Wegner, G. Ueber lymphangiome. *Arch. Klin.Chir.* 20:641, 1877.
3. Stout, A.P., and Lattes, R.S. *Tumors of the Soft Tissues*. Washington: Armend Forces Institute of Pathology, Fascicle 1, Second series, 1967. P. 67.
4. BILL, A. H., Jr, & SUMNER, D. S. (1965). A UNIFIED CONCEPT OF LYMPHANGIOMA AND CYSTIC HYGROMA. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 120, 79–86.
5. Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS. Noninterventional tretment of selected head and neck LM. *J Pediatr Surg.* 2008 ., 43..869-73{pubMed}
6. Ryoma Y, Moriya Y, Okamoto M, Kanaya I, Saito M, Sato M. Biological effect of OK-432 (picibanil) and possible application to dendritic cell therapy. *Anticancer Res.* 2004 Sep-Oct;24(5C):3295-301. PMID: 15515424.
7. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Treatment of cystic hygroma in children with special reference to OK-432 therapy. *Z Kinderchir.* 1987 Oct;42(5):279-81. doi: 10.1055/s-2008-1075602. PMID: 2446443.
8. Hou J, Wang M, Tang H, Wang Y, Huang H. Pingyangmycin sclerotherapy for infantile hemangiomas in oral and maxillofacial regions: an evaluation of 66 consecutive patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Nov;40(11):1246-51. doi: 10.1016/j.ijom.2011.07.906. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21893396.
9. Rebuffini E, Zuccarino L, Grecchi E, Carinci F, Merulla VE. Picibanil (OK-432) in the treatment of head and neck lymphangiomas in children. *Dent Res J (Isfahan).* 2012 Dec;9(Suppl 2):S192-6. doi: 10.4103/1735-3327.109752. PMID: 23814582; PMCID: PMC3692172.
10. Zhang J, Li HB, Zhou SY, Chen KS, Niu CQ, Tan XY, Jiang YZ, Lin QQ. Comparison between absolute ethanol and bleomycin for the treatment of venous malformation in children. *Exp Ther Med.* 2013 Aug;6(2):305-309. doi: 10.3892/etm.2013.1144. Epub 2013 Jun 5. PMID: 24137179; PMCID: PMC3786900.
11. Songsaeng D, Churojana A, Khumthong R, Mahiwan L. Comparative outcomes for sclerotherapy of head and neck venous vascular malformation between alcohol and bleomycin. *J Med Assoc Thai.* 2015 Apr;98(4):408-13. PMID: 25958717.
12. Huf VI, Wohlgemuth WA, Uller W, Piehler AP, Goessmann H, Stroszczyński C, Jung EM. Contrast-enhanced ultrasound with perfusion analysis in patients with venous malformations before and after percutaneous treatment with ethanol-gel. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;76(2):161-170. doi: 10.3233/CH-209215. PMID: 32925019.
13. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* Juill 2015;136(1):e203-214.
14. Kunimoto K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA Clasification of vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci*, 2022., 23(4)2358. Pubisvhed 2022 Febr21 doi., 10.3390
15. Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb., part II. Systemic repercussions, diagnosis, and treatment. *Journa; of the American Academu of Dermatology* 2011., 65., 909-923.
16. Lobo-Mueller E., Amaral JG, Babun Ps, Wang Q, John P. Complex combined vascular malformation syndromes affecting the extremities in children. *Semin Musculoscelet Radiol* 2009., 13(3), 255-276
17. Ngai C, Ding DY, Rapp TB. Maffucci Syndrome. An Interesting Case and a Review of the Literature. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2015 Dec;73(4):282-5. PMID: 26630472.
18. Jurik AG. Multiple hereditary exostoses and enchondromatosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020 Jun;34(3):101505. doi: 10.1016/j.berh.2020.101505. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32253147.
19. Ichimura N, Yamamoto N, Toyama N, Hibi H. A case of Maffucci syndrome with a buccal hemangioma harboring a mutation in IDH1. *Oral Oncol.* 2021 Nov;122:105553. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105553. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34624834.
20. Samlaska CP, Levin SW, James WD, Benson PM, Walker JC, Perlik PC. Proteus syndrome. *Arch Dermatol.* 1989 Aug;125(8):1109-14. PMID: 2667470.

21. Rocha RCC, Estrella MPS, Amaral DMD, Barbosa AM, Abreu MAMM. Proteus syndrome. *An Bras Dermatol.* 2017 Sep-Oct;92(5):717-720. doi: 10.1590/abd1806-4841.20174496. PMID: 29166516; PMCID: PMC5674710.
22. Auzina L, Skuja E, Janis Safranovs T, et al. A giant AVM and AVF in a Newborn with Parker Weber Syndrome. *Case Report Acta Med Litu.* 2020;27(2):90-99 doi: 10.15388/Amed.2020.27.2.7.
23. Sjogren PP, Arnld RW, Skirko JR, Grimmer JF. Anatomic distribution of cervicofacial lymphatic malformations based on lymph node groups. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 1 juin 2017;97:72-5.
24. Perkins JA, Maniglia C, Magit A, Sidhu M, Manning SC, Chen EY. Clinical and radiographic findings in children with spontaneous lymphatic malformation regression. *Otolaryngol Head Nck Surg.* Juin 2008;138(6):772-7.
25. Wiegand S, Eivazi B, Barth PJ, von Rautenfeld DB, Folz BJ, Mandic R, et al. Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch.* Juill 2008;453(1):1-8.
26. Hodeling M, Adams S, Law J, Wargon O. Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases. *Australas J Dermatol.* Aout 2011;52(3):186-90.
27. Litzendorf M, Hoang K, Vaccaro P. Recurrent and extensive vascular malformations in a patient with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2011 Nov;25(8):1138.e15-9. doi: 10.1016/j.avsg.2011.05.022. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21856113.
28. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Quatrano NA, Zurakowski D, Greene AK. Lymphatic malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *J Craniofac Surg.* Janv 2012;23(1):149-52.
29. Lowenstein S. Der aetiologisch Zusammenhang Zwischen akutem einmaligem Trauma und Sarcom. ein Beitrage zur Aetiologie der malignen Tumoren. *Beitr klin Chir* 1906;48:780-824.
30. Steward FW, Treves N. Lymphangiosarcoma. A case report of six cases in surgery. *Cancer.* 1948 1:64-82
31. Woodward AH, Ivins JC, Sole EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphoedematous extremities. *Cancer* 1972;27:562-72
32. Dasgupta R, Fishman SI. ISSVA classification. *Semin Pediatric Surg.* 2014;23:158-61.
33. Ohlms LA, Forsen J, Burrows PE. Venous malformation of the pediatric airway. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 1996;37:99-114.
34. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovee JVMG, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* Avr 2015;166(4):1048-1054.e1-5.
35. Limaye N, Wouters V, Uebelhoefer M, et al. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet* 2009;41:118-24.
36. Duyka LJ, Fan CY, Coviello-Malle JM, et al. Progesterone receptors identified in vascular malformations of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141:491-5
37. Jiao-Ling L, Hai-Ying W, Wei Z, Jin-Rong L, Kun-Shan C, Qian F. Treatment and prognosis of fetal lymphangioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Dec 2018;231:274-9.
38. Hawkins CM, Chawning RH. Diagnosis and Management of Extracranial Vascular Malformations in Children: Arteriovenous Malformations, Venous Malformations and Lymphatic Malformations. *Semin Roentgenol.* Oct 2019;54(4):337-48.
39. Lerat J, Bisdorf-Bresson A, Borsic M, Chopinet C, Couloignier V, Fakhry N, et al. Recommandations de la SFORL (version courte) sur les malformations lymphatiques cervicales de l'adulte et de l'enfant: le diagnostic. *Annales francaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale.* 1 avr 2019;136(2):110-4.
40. Dubois J, Garel I. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999;29:879-93
41. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged Im, et al. MR Imaging of Soft Tissue Vascular malformations: Diagnosis, Classification, and Therapy Follow-up. *RadioGraphics* 2011;31:1321-40
42. Fayad LM, Hazirolan T, Bluemke D, et al. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options. *Skeletal Radiol* 2006;35:127-37.
43. Rak KM, Yakes WF, Ray RL, et al. MR imaging of symptomatic peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:107-12.
44. Whitehead KJ, Smith MC, Li DY. AVM and other vascular malformation syndromes. *Cold Spring Harbor Perspect Med.* 2013;3(2):a006635. Published 2013 Feb 1 doi: 10.1101/cshperspect.a006635
45. Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of AVM of the brain in adult. *Brain.* 2001;124(pt10):1900-1926 doi: 10.1093/brain/124.10.1900

46. Marota TR, Berenstein A, Zide B. The combined role of embolization and tissue expander in the management of arteriovenous malformation of the scalp. *Am J Neuroradiol.* 1994; 15: 1240-1246 [PubMed]
47. Wienzweig N, Chin G, Polley J, Charbel F. Arteriovenous malformation of the forehead. *Plastic Reconstr Surg.* 2000; 105: 2433-2439. doi: 10.1097/00006123-200010000-00010 [PubMed]
48. Gerritsen MJP, Gerritsen R. *Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita*. IN: *NORD Guide to Rare Disorders*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 1000
49. Amitai DB et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical findings in 85 patients. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17: 100-04
50. North PE, Waner M, Mizerachi A, Jr GLUT-1: discovered immunohistochemical marker for juvenile haemangiomas. *Am J Surg.* 2000; 131(1): 11-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665907
51. Grada AA, Philips TJ (December 2011). Lymphedema: Diagnostic and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 77(6): 995-1006
52. [dotmed.com](http://www.dotmed.com) December 27, 2006 Archived January 7, 2010, at the Wayback Machine Low level Laser FDA Cleared for the Treatment of Lymphedema.
53. Milroy WF (1892). An undescribed variety of hereditary edema. *New York Medical Journal* 56: 505-8
54. Osaki TH, Jakobiec FA, Mendoza PR, Lee Y, Fay AM. Immunohistochemical investigations of orbital infantile hemangiomas and adult encapsulated cavernous venous lesions (malformation versus hemangioma). *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013 May-Jun; 29(3): 183-95. doi: 10.1097/IOP.0b013e31828b0f1f. PMID: 23584448
55. de Oliveira DH, da Silveira EJ, de Medeiros AM, Alves PM, Queiroz LM. Study of the etiopathogenesis and differential diagnosis of oral vascular lesions by immunoeexpression of GLUT-1 and HIF-1 α . *J Oral Pathol Med.* 2014 Jan; 43(1): 76-80. doi: 10.1111/jop.12092. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23734967
56. Imperial R, Helwig EB. Verrucous haemangioma. *Arch Dermatol.* 1967; 96: 247-253. doi: 10.1001/ArchDermatol.1967.02140100247001 [PubMed]
57. Cai R, Gu H, Yu Z, Yang X, Chen H, Lin X. Topical rapamycin in superficial lymphatic malformation: Microcystic lymphatic malformation or verrucous venous malformation? *J Am Acad Dermatol.* 2023 May; 88(5): e267-e268. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.056. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30710605
58. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer.* 1 Dec 2011; 57(6): 1018-24
59. Triana P, Miguel M, Diaz M, Cabrera M, Lopez Gutierrez JC. Oral Sirolimus: An Option in the Management of Neonates with Life-Threatening Upper Airway Lymphatic Malformations. *Lymphat Res Biol.* Oct 2019; 17(5): 504-11
60. Horbach SER, Lokhorst MM, Saeed P, de Gouyon Matignon de Pontouraude CMF, Rothova A, van der Horst CMAM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* Mars 2016; 69(3): 295-304
61. Okada A, Kubota A, Fukuzawa K et al. Injection of bleomycin as a primary therapy of Cystic lymphangioma. *J pediatr Surg.* 1992; 27: 440-3 [PubMed]
62. Yura J, Hashimoto T, Tsuruga N, Shibata K. Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Nihon Geka Hokan.* 1977 Sep 1; 46(5): 607-14. PMID: 73364
63. MCMorrow I, Shaikh M, Jessell G, Muir T. Bleomycin electro-sclerotherapy: new treatment to manage vascular malformations. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 55: 977-9. Doi 10.1016/j.bjoms.2017.10.002 [PubMed]
64. Tanaka K, Inomata Y, Uemoto K, Asonuma T, et al. Sclerosing therapy with bleomycin emulsion for LM in children. *Pediatr Surg Int.* 1990; 4: 270-3
65. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, et al. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP); updated 2013. *Int Angiol.* 2015; 34: 97-149
66. Lee BB, Laredo J, Lee TS et al. Terminology and classification of congenital vascular malformations. *Phlebology.* 2007; 22: 249-52
67. Sandlas G, Kothari P, Karkera P, Gupta A. Bleomycin. *Indian J Plast Surg.* 2011; 44: 50-3 [PubMed]
68. Alonso J, Barbier L, Alvarez J, Romo L, Martin JC et al. OK-432 efficacy in an adult with cystic cervical lymphangioma. A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10: 362-6
69. Bloom DC, Perins JA, Manning SC. Management of LM. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004-12: 500-3

70. Giguere CM, Bauman NM, Sato Y et al. Treatment of LM with Ok-432 sclerotherapy..a prospective multi-institutional trial. Arch otolaryngol Head Neck Surg. 2002., 128., 1137-41.
71. Wheeler JS, Morreau P, Mahadevan M, Pease P. OK-432 and LM in children.. Starship Children, Hospital experience. ANZ J Surg. 2004., 74., 855-8
72. Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R et al. OK-432 therapy for LM in children. Eur Otorhinolaryngol. 2002., 259., 274-8.
73. Niramis R, Watanatittan S, Rattanasuwan T. Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection.. Expirians in 70 patients. Eur J Pediatr Surg. 2010., 20., 178-82 {PubMed}
74. Baskin D, Tander B, Bankaoglu M. Local bleomycin injection in the treatment of LM Eur J Pediatr Surg, 2005., 15., 383-6 {PubMed}
75. Freixo, C., Ferreira V., Martins, J., Almeida, R., Rosa, M., Costa, J., Ferreira, J., Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies.. A systematic review. J Vasc. Surg. 2020, 71, 318-327 [crossRef] [PubMed].
76. Kang SH, Park M. Comparison of early postoperative recovery between laryngeal mask airway and endotracheal tube in laparoscopic cholecystectomy ,, A randomized trial Medicine. 2019., 98(25).. e16022. doi:10.1097/MD00000000000016022
77. Liu Y, Su M, Li W, Yuan H, Yang C. Comparison of general anesthesia with endotracheal intubation, combined spinal-epidural anesthesia, and general anesthesia with laryngeal mask airway and nerve block.. a retrospective cohort study. BMC Anesthesiol. 2019., 19(1).. 230. Published 2019 Dec 17. doi:10.1186/s12871-019-0908-2

АНЕКС I

АНКЕТЕН ПРАШАЛНИК 1

(А) Демографски карактеристики

1. Пол 1 машки 2 женски

2. Возраст: _____ (месеци)

3. Место на живеење: 1 Село 2 Град Општина _____

4. Национална припадност:

1 Македонец 2 Албанец 3 Турчин 4 Ром 5 Останати _____

5. Тежина: _____ (кг)

(Б) Регистрирани анамнестички податоци

6. Локализација на В.А: 1 унилатерална 2 билатерална

7. Распространетост на В.А: 1 глава и врат 2 тело 3 екстремитети

8. Други аномалии: 1 да 2 не

9. Вид на аномалии: 1 лимфатични 2 венски 3 комбинирани

10. Пренатална дијагноза: 1 да 2 не

11. Време поминато од раѓање до првите симптоми: 1 на раѓање 2 до првата год. 3 по првата год.

12. Примена терапија: 1 да 2 не

Која: _____ Времетраење: _____ (денови)

13. Манифестирани симптоми: 1 Болка 2 Инфекција/инфламација 3 Пореметена функција 5 Нема

14. Фамилијарна историја на васкуларните аномалии:

Мајка: 1 да 2 не

Татко: 1 да 2 не

Двата родители: 1 да 2 не

Браќа/сестри: 1 да 2 не

(В) Дијагностички процедури

15. Ехосонографски преглед: 1 да 2 не
Големина на венската малформација: 1 > 5 цм 2 ≤ 5 цм
Типови на лимфатични малформации: 1 микроцистични 2 макроцистични 3 Мешан тип

16. МРИ: 1 да 2 не

17. Дополнителни иследувања: 1 лабораториски 2 останати 3
компјутеризирана томографија 4 дијагностичка пункција

18. Избор на третман на васкуларните аномалии:

1 конзервативен 2 минимално инвазивен (склерозација) 3 оперативен

19. Број на склерозации: 1 еден 2 два 3 три 4 повеќе

(Г) Посттераписка евалуација

20. Повторен ЕХО преглед: 1 да 2 не

21. Промена на васкуларните аномалии: 1 исти 2 подобрени 3 влошени

(Д) Компликации и ревизија

22. Компликации: 1 да 2 не

Ако да, кои: _____

23. Времетраење на постоперативниот престој во болница:

1 1 ден 2 2 дена 3 над 3 дена

АНЕКС 2

Универзитетска клиника за детска хирургија, ukdetskahirurgija@zdravstvo.gov.mk
Медицински факултет – Скопје
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

ИНФОРМИРАНА СОГЛАСНОСТ За учество во клиничка студија:

АНАЛИЗА НА КЛИНИЧКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЛИМФАТИЧНИТЕ И ВЕНСКИТЕ МАЛФОРМАЦИИ ВО ИЗБОРОТ НА ТРЕТМАН ВО ДЕТСКАТА ПОПУЛАЦИЈА

Основни податоци за пациентот:

- Иницијали: -----
- Датум и место на раѓање: -----
- Медицинско досие бр. -----

Почитувани родители/старатели,

Ве известуваме дека ова е клиничка студија за која ни е потребно ваша согласност за доброволно учество на вашето дете. Ве молиме внимателно да го прочитате текстот што ќе ви го понудиме и слободно можете да прашувате за сите информации додека потполно не бидете сигури што се бара од вас.

Истражувачи

Одговорен лекар за спроведување на оваа клиничка студија е м-р д-р Розета Соколова, детски хирург, Клиника за детска хирургија – Скопје, Водњанска бр. 17, 1000 Скопје, тел за контакт + 389 078/498-907.

Цел на студијата

Оваа клиничка студија е дизајнирана да можат да се воочат разликите помеѓу васкуларните малформации од типот на лимфатични и венски тип, да се утврди типот на истите со цел да се избере соодветен третман. Типот на третманот е различен во зависност од големината, локализацијата, присутните компликации и симптомите кои ги има пациентот. Понекогаш е потребен и комбиниран тип на терапија. Доколку се избере минимално инвазивната метода на склерозација за лекување на васкуларната малформација, потребно е следење и евентуално повторување на истата во одреден временски интервал. Вие сте поканети за учество во оваа студија затоа што кај вашето дете е дијагностицирана васкуларна малформација од типот на лимфатична или венска или, пак, комбинирана лезија што ги исполнува условите да бидете вклучени во неа. Дополнителни услови се возраста до 14 години и согласност на родителите за учество во оваа студија. Истата ќе се спроведува на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје.

Процедури и третман

Почитувани родители, доколку се согласивте за учество во нашата студија која се применува во нашата клиника од искусен хирург за овој третман кој своето искуство и знаење го стекнал во други земји (Јапонија), вашето дете ќе биде вклучено во студијата. Самото учество во неа ќе трае минимум 6 месеци, по потреба и подолг

период. Во целиот тој период вие и вашето дете ќе треба да бидете присутни на претходно закажаните амбулантски прегледи и доколку биде потребно ќе бидат проследени дополнителни дијагностички методи. Вие како родител би можеле да се откажете во кое било време од вашето учество во оваа студија.

Компликации кои би можеле да се појават при спроведување на клиничката студија

Почитувани родители/старатели, морате да ги знаете и компликациите од ова иследување. При склерозацијата како минимално инвазивна метода во лекувањето на овој вид на васкуларни малформации можно е појава на истите доколку се работи за одреден тип на малформација која е со одредени димензии, посебно на лимфатичните малформации со микроцистичен тип. Дека може да се појават несакани дејства како црвенило по кожата, гадење, повраќање по примената на лекот и тоа во првите 24 до 48 часа. Доколку се работи со отворен хирушки третман, можни се компликации на самата рана како инфекција, крварење на истата или други компликации. Периодот на пубертетот треба особено да се следи кај присуството на венски малформации особено кај девојчињата. Хирушкиот пристап на лекување на лимфатичните малформации носи ризик за оштетување на околните структури во зависност од локализацијата на истата. Затоа минимално инвазивната метода склерозација е метод на избор на лекување на овој тип на васкуларни малформации со минимален ризик.

Финансиска обврска или корист од учество во студијата

Вие како родител односно старател немате финансиска обврска од економски аспект за избор на кој било третман. Исто така нема да бидете платени за учество во студијата, ниту пак би имале финансиска корист за учество во истата.

Доверливост и чување на податоците

Сите податоци добиени во оваа клиничка студија и сите медицински документи ќе бидат сочувани со максимална доверливост и сигурност од страна на истражувачот . Истите доколку има потреба ќе бидат објавени со ваша дозвола. Резултатите од оваа клиничка студија може да се објават на конгреси од различни нивоа, познати списанија , но без објава на вашиот идентитет. Тука вклучуваме име и презиме, ваши лични податоци кои нема јавно да се презентирани во ниедна форма. Доколку вие ги побарате податоците за вашето дете истите ќе ви бидат споделени во секое време. За откривање на доверливоста на медицинските податоци од оваа студија е можно без ваша дозвола само доколку истите се побарани од авторизирани лица определени со закон на Република Македонија.

Пристапување и откажување од клиничкото истражување

Пристапот на вашето дете кон оваа клиничка студија е доброволно. Вие во секое време можете да го откажете учеството во неа преку контакт со главниот истражувач д-р Розета Соколова, детски хирург. Истиот доктор ви стои на располагање на мобилен телефон +389 078/498-907 или адреса: Клиника за детска хирургија – Скопје, Водњанска бр 17, 1000 Скопје.

Конфликт на интереси

Истражувачите вклучени во изведувањето на оваа клиничка студија немаат никаков конфликт на интереси било од финансиски или од друг аспект. Самото истражување ќе биде спроведено со финансиски средства од Клиниката за детска хирургија.

Јас како родител/старател, ми беше објаснето за изборот и текот на лекувањето на моето дете. Со внимание го прочитав и го разбрав текстот. Се согласувам за учество во ова клиничко истражување. Тоа го потврдувам со мојот потпис.

Скопје _____ 20____ год.

Потпис на истражувач:

Потпис на родител:
