

УДК 616.153-007.24-022.45-06-074:616.742]-053.2
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.2.6>

Н. В. Кисельова

кандидат медичних наук,
доцент кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, індекс 01601,
kiseleva.nv03@gmail.com

ПОЧАТКОВІ ЗМІНИ В ПОКАЗНИКАХ АНАЛІЗІВ КРОВІ У ДІТЕЙ ІЗ НИЗЬКОШВИДКІСНИМИ СУДИННИМИ МАЛЬФОРМАЦІЯМИ В ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВІЙ ДІЛЯНЦІ

Мета дослідження. В останні роки з'явилися багатобіччі консервативні методи лікування судинних мальформацій. Безпека та ефективність їх застосування при складних судинних вадах розвитку все більше оцінюється. Вихідний рівень крові, як показник порушення загального стану, важливий для підготовки хворого до лікування та його контролю. Метою дослідження було проаналізувати початкові показники крові у дітей із судинними вадами розвитку з уповільненим перебігом кровотоку та їх кореляцію з об'ємом та видом мальформації. Матеріали і методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз 49 історій хвороб пацієнтів: 29 з венозною мальформацією (ВМ), 20 – з лімфатичною мальформацією (ЛМ), віком від 6 місяців до 18 років. Визначили об'єм судинної мальформації за даними МРТ, вихідний рівень показників загального, біохімічного аналізів крові та коагулограми, та порівняння їх із контрольною групою. **Наукова новизна.** Об'єм ВМ становив $14,97 \pm 7,8 \text{ см}^3$ (в діапазоні $2,0 - 198,3 \text{ см}^3$), ЛМ – $17,06 \pm 18,12 \text{ см}^3$ (в діапазоні $2,0 - 176,7 \text{ см}^3$). Відмічено збільшення рівня еритроцитів у 14% ($p < 0,05$), лімфоцитів у 18% ($p = 0,301$) хворих з ВМ та рівня еритроцитів у 26% ($p = 0,01$), лімфоцитів у 26% ($p = 0,301$) з ЛМ в загальному аналізі крові. Зниження рівня гемоглобіну спостерігалось у 21% ($p = 0,462$) дітей із ЛМ. Підвищення загального білірубіну у 10,7% ($p = 0,698$) (ВМ) та креатиніну у 10,5% ($p = 0,574$) (ЛМ) пацієнтів за результатами біохімічного дослідження. Зменшення загального білка виявлено у 10,5% ($p < 0,05$) дітей із ЛМ. У дітей із ВМ був підвищений D-димер у 28%, МНВ – 23,8%, АЧТГ – 18% ($p < 0,01$). Інші показники крові були в межах вікової норми. Була виявлена пряма кореляція Спірмена між об'ємом ВМ та D-димером ($p < 0,05$). Достовірних змін у показниках коагулограми дітей із ЛМ не спостерігалось. **Висновки.** При підготовці хворого до лікування важливий контроль рівня еритроцитів, лімфоцитів, загального білірубіну, креатиніну, рівня D-димеру та АЧТГ. Дослідження показує достовірну пряму кореляцію між об'ємом ВМ та рівнем D-димеру в крові. **Ключові слова:** судинна мальформація, щелепно-лицева ділянка, показники крові, коагулограма, D-димер.

N. V. Kiseleva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor at the Department of Surgical Dentistry
and Maxillofacial Surgery of Childhood,
Bogomolets National Medical University,
13 Shevchenko Avenue, Kyiv, Ukraine, postal code 01601,
kiseleva.nv03@gmail.com

INITIAL CHANGES IN BLOOD TESTS IN CHILDREN WITH LOW-FLOW VASCULAR MALFORMATIONS OF THE MAXILLOFACIAL AREA

Purpose of the study. Promising conservative treatments for vascular malformations have emerged in recent years. The safety and efficacy of their use in complex vascular malformations are increasingly being evaluated. As an indicator of a violation of the general condition, the initial blood value level is important for preparing the patient for treatment and its control. The study aimed to analyze the initial blood values in children with low-flow vascular malformations and their correlation with malformation volume. **Research methods.** A retrospective analysis of 49 case histories of patients: 29 with venous malformation (VM), 20 with lymphatic malformation (LM), and compared them to a control group. The age range of patients was 1 to 18 years old. The malformation volume was determined according to MRI data, the initial level of the general, biochemical blood test and the coagulogram were assessed and their comparison with the control group. **Scientific novelty.** The VM volume was $14,97 \pm 7,8 \text{ cm}^3$ (in the range $2,0 - 198,3 \text{ cm}^3$), LM – $17,06 \pm 18,12 \text{ cm}^3$ (in the range $2,0 - 176,7 \text{ cm}^3$). The erythrocytes level in 14% ($p < 0,05$), the lymphocytes level in 18% ($p = 0,301$) of patients with VM and the erythrocytes level in 26% ($p = 0,019$), the lymphocytes level in 26% ($p = 0,301$) of patients with LM were increased of a general blood test analysis. A decrease in hemoglobin level is observed in 21% ($p = 0,462$) of children with LM. The total bilirubin in 10,7% ($p = 0,698$) (VM) and the creatinine in 10,5% ($p = 0,574$) (LM) showed an increase according to the results of biochemical analysis. A decrease in total protein was found in 10,5% ($p < 0,05$) of children with LM. The D-dimer in 28% ($p < 0,05$), INR – 23,8%, APTT – 18% ($p < 0,01$) were elevated of children with VM. All other blood parameters were within the normal range for the patient's age. Spearman's direct correlation was found between the VM volume and the D-dimer index ($p < 0,05$). There were no significant changes observed in the coagulogram indicators of children with LM. **Conclusions.** When preparing the patient for treatment, it is crucial to monitor levels of erythrocytes, lymphocytes, total bilirubin, creatinine, and coagulation. The study shows a significant direct correlation between the volume of the VM and the level of D-dimer in the blood. **Key words:** vascular malformation, maxillofacial area, blood test parameters, coagulation tests, D-dimer.

Постановка проблеми. Судинні мальформації (СМ) – це вроджені ураження аномального розвитку кровоносних і лімфатичних судин [1; 2].

Через складну систему гемостазу хворі з уповільненим перебігом кровотоку, до яких відносяться венозні та лімфатичні мальформації (ВМ, ЛМ), більш схильні до проблем з кровотечами та згортанням крові [3; 4]. До недавнього часу, хірургічне видалення було єдиним способом лікування, що підвищувало їх гемостатичну вразливість [3]. В останні роки з'явилися багатообіцяючі консервативні методи лікування СМ. Склеротерапія, наразі є лікуванням першої лінії для СМ з уповільненим перебігом кровотоку [5; 6]. Виявлення генетичних мутацій у СМ відкрило можливість для застосування таргетної терапії [2; 7; 8]. Доступні численні склерозуючі агенти, включаючи доксициклін, алкоголь, тетрадецилсульфат натрію, блеоміцин та інгібітори клітинних сигнальних шляхів, кожен з яких має власний профіль побічних ефектів. Безпека та ефективність їх застосування при складних судинних вадах розвитку все більше оцінюється [5; 6; 8]. Вихідний рівень крові, як показник порушення загального стану пацієнта, важливий для підготовки хворого до лікування та його контролю.

Мета дослідження. Дослідити початковий рівень показників крові у дітей із судинними вадами розвитку з низькошвидкісним перебігом кровотоку і їх зв'язок з об'ємом і видом мальформації.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження включає ретроспективний аналіз 49 історій хвороб пацієнтів з венозними ($n = 29$) та лімфатичними ($n = 20$) мальформаціями з бази даних клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії дитячого віку, віком від 6 місяців до 18 років. Проводився аналіз вихідного рівня показників крові – загального, біохімічного та коагулограми; порівняння цих показників з контрольною групою вікової норми; та їх зв'язок з об'ємом і видом судинної мальформації. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) проводилась на апараті Siemens MAGNETOM Aera (1,5 Тл) з контрастуванням. Зображення проаналізовано на суміжних ділянках на робочих станціях з використанням програмного забезпечення «HOROS». Використовуючи програмний метод формувалась 3D модель мальформації та її об'єм.

Критеріями включення були пацієнти з підозрою на ВМ чи ЛМ на основі клінічних проявів і з підтвердженням діагнозу за допомогою МРТ. Критерії виключення були пацієнти з синдромальними СМ, відсутні клінічні дані, попередня склерозуюча чи медикаментозна терапія.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку даних проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу. Числові результати

були виражені як середнє \pm стандартна помилка. Для порівняння показників крові між групами ВМ та ЛМ і контрольною групою використовувався аналіз Крускала-Уолліса. Результати вважали статистично значущими при $p \leq 0.05$. Для дослідження кореляцій між показниками крові та об'ємом і видом мальформації провели кореляційний тест Спірмена. Статистичну обробку даних проводили за допомогою IBM SPSS Статистика 29.0.1.0 (171).

Результати та їх обговорення. За візуальним обстеженням пацієнта та даними МРТ було діагностовано, що ВМ розповсюджується на 1–2 анатомічні ділянки у 18 дітей, локалізація на 3–4 ділянках – у 5 дітей та більше ніж 4–6 дітей. ЛМ займала 1–2 анатомічні ділянки у 17 дітей, та 3 дитини мали 3 і більше анатомічні ділянки з судинним новоутворенням. Дифузні ураження діагностовано у 28,6% ($n = 14$) пацієнтів, з яких більшу частину склали ВМ ($n = 11$). ЛМ в своїй більшості локалізуються в нижній третині обличчя, включаючи дно порожнини рота та язик. ВМ рівномірно розташовуються як в середній так і нижній зоні обличчя (рис. 1). Середній об'єм залученої ділянки ВМ був $14,97 \pm 7,8 \text{ см}^3$ (в діапазоні $2,0 - 198,3 \text{ см}^3$) при ЛМ складав – $17,06 \pm 18,12 \text{ см}^3$ (в діапазоні $2,0 - 176,7 \text{ см}^3$) (рис. 1).

При дослідженні показників загального аналізу крові у дітей з ВМ виявлено підвищення рівня еритроцитів у 14% пацієнтів при середньому значенні $4,51 \pm 0,10 \cdot 10^{12}$ кл/л ($p < 0.05$) та лімфоцитів у 18% дітей ($M \pm m - 38,85 \pm 2,75\%$) ($p = 0.301$). У дітей з ЛМ загальний аналіз крові характеризується зниженням рівня гемоглобіну у 21% ($M \pm m - 129,6 \pm 3,8 \text{ г/л}$) ($p = 0.462$), підвищенням рівня еритроцитів у 26% ($M \pm m - 4,45 \pm 0,16 \cdot 10^{12}$ кл/л) ($p = 0.019$) та лімфоцитів у 26% дітей ($M \pm m - 47,0 \pm 4,4\%$) ($p = 0.301$) (рис. 2).

За результатами біохімічних аналізів було відмічено підвищення прямого білірубіну у 10,7% ($M \pm m - 2,05 \pm 0,53 \text{ мкм/л}$) у дітей з ВМ ($p = 0.698$). У дітей з ЛМ виявлено підвищення рівня креатиніну у 10,5% пацієнтів ($M \pm m - 53,16 \pm 4,19 \text{ мкм/л}$) ($p = 0.574$) та зниження загального білка у 10,5% ($M \pm m - 67,5 \pm 1,9 \text{ г/л}$) ($p < 0.05$) (рис. 3).

Виявлено зміни показників гемостазу у дітей з ВМ: D-димер був підвищений у 28% дітей ($M \pm m - 0,39 \pm 0,18 \text{ мкг/л}$) ($p < 0.05$), АЧТЧ – 18% дітей ($M \pm m - 32,00 \pm 1,21 \text{ сек.}$) ($p < 0.01$), МНВ – 23,8%. Виявлено прямий кореляційний зв'язок Спірмена середньої сили ($R_o = 0.610$), на рівні значимості $p < 0.05$ між об'ємом ВМ та показником D-димеру (рис. 4). При ЛМ статис-

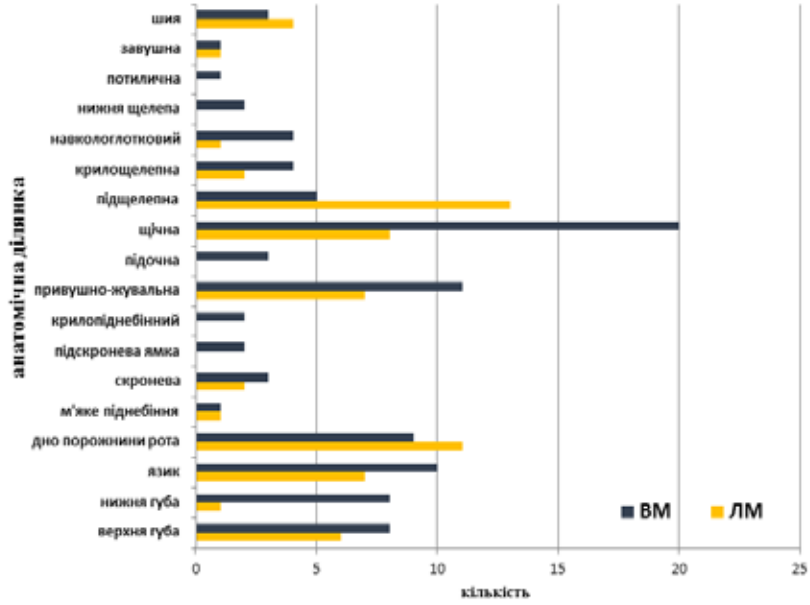


Рис. 1. Залучені анатомічні ділянки з судинними мальформаціями

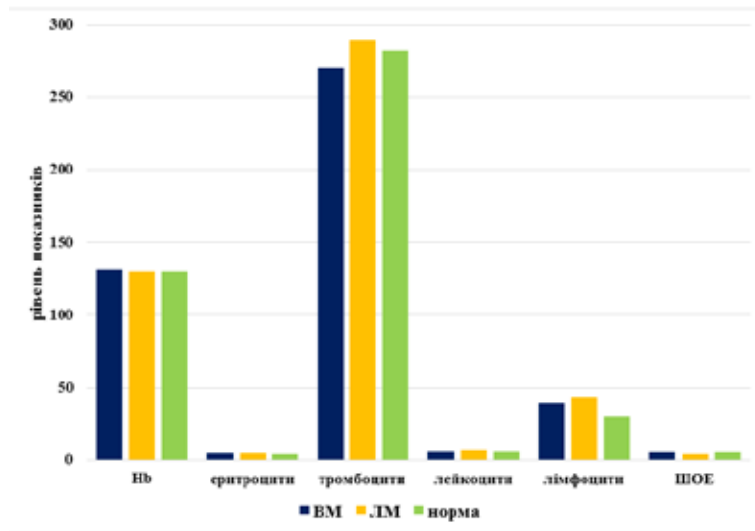


Рис. 2. Рівень загальних показників крові при судинних мальформаціях та нормі

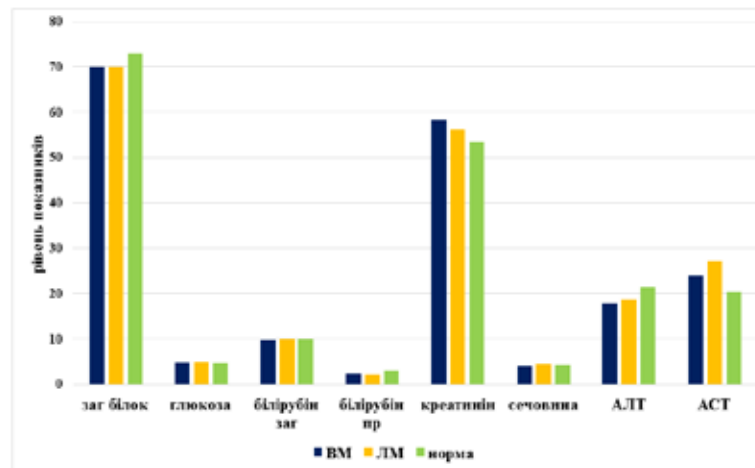


Рис. 3. Рівень біохімічних показників крові при судинних мальформаціях та нормі

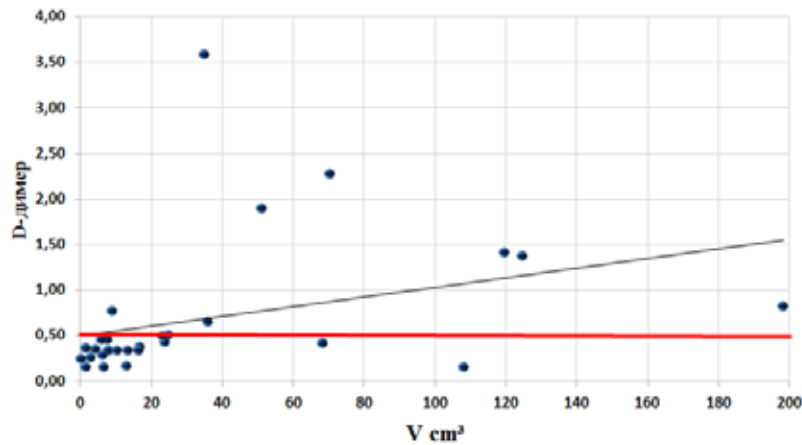


Рис. 4. Прямий кореляційний зв'язок між об'ємом ВМ та рівнем D-димеру

тично значимих змін показників коагулограми у дітей не виявлено. Всі інші показники крові у дітей з СМ були в межах вікової норми (рис. 4).

Клінічні прояви СМ дуже різноманітні і лікування може бути складним, впродовж усього життя. Після появи симптомів пацієнти страждають від болю, кровотечі, виразок, інфекцій або витоку лімфи, залежно від підтипу уражених судин [2; 9]. Частіше пацієнти з ВМ, що виникають ізольовано або в поєднанні з лімфатичними чи капілярними мальформаціями, можуть мати подібну картину із легкою тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією чи підвищенням D-димеру [9; 10]. Цей стан локалізованої внутрішньосудинної коагулопатії, яка виникає приблизно у 40–60% пацієнтів, становить ризик гемостатичних ускладнень, може вплинути на регуляцію системи згортання крові і, таким чином, вплинути на системний ризик кровотечі та тромбозу [4]. Підвищення D-димеру та зниження фібриногену асоціювались з великими розмірами, глибоким розташуванням і дифузними та мультифокальними ВМ [10]. Нами також виявлено прямий кореляційний зв'язок між об'ємом ВМ та індексом D-димеру у 28%. Це свідчить про необхідність тестування всіх пацієнтів для визначення порушення гемостазу впродовж їх ведення та підготовки до лікування. Передопераційний моніторинг гемостазу важливий для діагностики потенційної причини кровотечі, лікування коагулопатії та призначення лікування препаратами крові у пацієнтів. Хірургічне втручання підвищує їх гемостатичну вразливість [9]. Доведено, що ризик легеневих тромбоемболій найвищий (до 64%) після хірургічних процедур або склеро терапії у пацієнтів з порушенням гемостазу [9]. Для простих ЛМ характерне зниження білка як в крові так і в тканинах порівняно з нормальними тканинами шкіри [11].

Наразі медикаментозна терапія застосовується як підтримуючий, або доповнюючий компонент до варіантів лікування. Може бути основним методом лікування в сучасній практиці при застосуванні препаратів, як інгібітори mTOR чи РІК3СА сигнальних шляхів [7; 8; 12]. При склерозуючій терапії широко використовується цитотоксичні антибіотики та протипухлинні засоби, які викликають розрив в ланцюгах ДНК і широко використовується для лікування лімфоми Ходжкіна та інших злоякісних новоутворень. З основних побічних ефектів при застосуванні частіше спостерігаються гематологічна та печінкова токсичність, висока концентрація може викликати легенеvu токсичність. Після склеротерапії було зафіксовано підвищення гемоглобіну, гематокриту, зниження загального білірубину, аспартамінотрансферази і аланінамінонотрансферази, АЧТЧ [5; 6]. Як допоміжну або додаткову роль, медичну терапію можна використовувати для загальних наслідків, таких як біль, анемія та інфекція, а також для усунення гемостатичних ускладнень [3; 4; 13]. У пацієнтів в стадії запалення та інфікування розглядають тривалу антибіотикопрофілактику [14]. Тому початковий рівень загальних, біохімічних показників крові, показників гемостазу важливий для контролю загального стану пацієнтів до лікування. Також за їх змінами можна прослідкувати за ефективністю лікування, концентрацією ліків в крові, їх побічним впливом.

Висновки. Виявлено підвищення рівня показників еритроцитів та лімфоцитів при венонних і лімфатичній мальформаціях в загальному аналізі крові. За результатами біохімічного аналізу діагностовано зміни в показниках прямого білірубину при ВМ та креатиніну і загального білка при ЛМ. Для ВМ характерні зміни показників коагулограми (D-димер, АЧТЧ) ($p < 0.05$). Вияв-

лено прямий кореляційний зв'язок між об'ємом ВМ та індексом D-димеру ($p < 0.05$). Між іншими показниками крові та об'ємом СМ зв'язок не простежувався.

Література:

1. Mäkinen T, Boon LM, Vikkula M, Alitalo K. Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 2021 Jun 25;129(1):136-154. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318142.
2. Bouwman FCM, Verhoeven BH, Klein WM, Schultze Kool LJ, de Blaauw I. Congenital Vascular Malformations in Children: From Historical Perspective to a Multidisciplinary Approach in the Modern Era-A Comprehensive Review. *Children (Basel)*. 2024 May 8;11(5):567. doi: 10.3390/children11050567.
3. Mack JM, Pierce CD, Richter GT, Spray BJ, Nicholas R, Lewis PS, Becton D, Crary SE. Analyzing coagulation dynamics during treatment of vascular malformations with thromboelastography. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Feb;68(2):e28824. doi: 10.1002/pbc.28824.
4. Crary SE, Mack JM. Anticoagulation and vascular anomalies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Apr 3;8(3):102402. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102402.
5. Ni B, Liu JW, Fan XQ, He B, Nie QQ, Ye ZD, Liu P, Wen JY. Clinical outcomes and predictors of bleomycin polidocanol foam sclerotherapy treatment response in venous malformations. *J Int Med Res*. 2024 Jan;52(1):3000605231223441. doi: 10.1177/03000605231223441.
6. Mack, Joana M.a; DeHart, Austin N.b; Verkamp, Bethany; Lewis, P. Spencer; Crary, Shelley E.a. Bleomycin Sclerotherapy Is Laboratory Monitoring Necessary? *Journal of Vascular Anomalies* 2(3):p e013, September 2021. doi: 10.1097/JOVA.000000000000013
7. Бензар ІМ, Жумік ДВ. Інгібітори mTOR-рецепторів у комплексному лікуванні судинних мальформацій високого ризику у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 2020 2(67): 6-13; doi 10.15574/PS.2020.67.6
8. Leboulanger N, Bisdorff A, Voccaro O, Domp Martin A, Guibaud L, Labreze C, Lagier J, Lebrun-Vignes B, Herbreteau D, Joly A, Malloizel-Delaunay J, Martel A, Munck S, Saint-Aubin F, Maruani A. French national diagnosis and care protocol (PNDS, protocole national de diagnostic et de soins): cystic lymphatic malformations. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Jan 13;18(1):10. doi: 10.1186/s13023-022-02608-y.
9. Sharma S, Kumar S, Tewari P, Pande S, Murari M. Utility of thromboelastography versus routine coagulation tests for assessment of hypocoagulable state in patients undergoing cardiac bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2018;21:151-157. doi: 10.4103/aca.ACA_174_17.
10. Aronniemi J, Långström S, Mattila KA, Mäkiperna A, Salminen P, Pitkäranta A, Pekkola J, Lassila R. Venous Malformations and Blood Coagulation in Children.

Children (Basel). 2021 Apr 20;8(4):312. doi: 10.3390/children8040312.

11. Ren JG, Xia HF, Yang JG, Zhu JY, Zhang W, Chen G, Zhao JH, Sun YF, Zhao YF. Down-regulation of polycystin in lymphatic malformations: possible role in the proliferation of lymphatic endothelial cells. *Hum Pathol*. 2017 Jul;65:231-238. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.016.

12. Seront E., Van Damme A., Legrand C., Bisdorff-Bresson A., Orcel P., Funck-Brentano T., Sevestre M.-A., Domp Martin A., Quere I., Brouillard P., et al. Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. *JCI Insight*. 2023;8:e173095. doi: 10.1172/jci.insight.173095

13. Liu H, Hu L, Yang X, Xu Z, Gu H, Chen H, Lin X. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023 Mar;11(2):397-403.e1. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.09.015.

14. Wagner K.M., Lokmic Z., Penington A.J. Prolonged antibiotic treatment for infected low flow vascular malformations. *J. Pediatr. Surg*. 2018;53:798–801. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.05.022.

References:

1. Mäkinen T, Boon LM, Vikkula M, Alitalo K. (2021). Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 2021 Jun 25;129(1):136-154. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318142.
2. Bouwman FCM, Verhoeven BH, Klein WM, Schultze Kool LJ, de Blaauw I. (2024). Congenital Vascular Malformations in Children: From Historical Perspective to a Multidisciplinary Approach in the Modern Era-A Comprehensive Review. *Children (Basel)*. 2024 May 8;11(5):567. doi: 10.3390/children11050567.
3. Mack JM, Pierce CD, Richter GT, Spray BJ, Nicholas R, Lewis PS, Becton D, Crary SE. (2021). Analyzing coagulation dynamics during treatment of vascular malformations with thromboelastography. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Feb;68(2):e28824. doi: 10.1002/pbc.28824.
4. Crary SE, Mack JM. (2024). Anticoagulation and vascular anomalies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Apr 3;8(3):102402. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102402.
5. Ni B, Liu JW, Fan XQ, He B, Nie QQ, Ye ZD, Liu P, Wen JY. (2024). Clinical outcomes and predictors of bleomycin polidocanol foam sclerotherapy treatment response in venous malformations. *J Int Med Res*. 2024 Jan;52(1):3000605231223441. doi: 10.1177/03000605231223441.
6. Mack, Joana M.a; DeHart, Austin N.b; Verkamp, Bethany; Lewis, P. Spencer; Crary, Shelley E.a. (2021). Bleomycin Sclerotherapy Is Laboratory Monitoring Necessary? *Journal of Vascular Anomalies* 2(3):p e013, September 2021. doi: 10.1097/JOVA.000000000000013
7. Benzar IM, Zhumik DV. (2020). Inhibitory mTOR-retseptoriv u kompleksnomu likuvanni sudynnykh

malformatsii vysokoho ryzyku u ditei. [mTOR Inhibitors in the complex treatment of high-risk vascular malformations in children] *Khirurgiia dytiachoho viku – Paediatric surgery*. 2(67):6-13; doi 10.15574/PS.2020.67.6 [in Ukrainian]

8. Leboulanger N, Bisdorff A, Boccara O, Domp Martin A, Guibaud L, Labreze C, Lagier J, Lebrun-Vignes B, Herbreteau D, Joly A, Malloizel-Delaunay J, Martel A, Munck S, Saint-Aubin F, Maruani A. (2023). French national diagnosis and care protocol (PNDS, protocole national de diagnostic et de soins): cystic lymphatic malformations. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Jan 13;18(1):10. doi: 10.1186/s13023-022-02608-y.

9. Sharma S, Kumar S, Tewari P, Pande S, Murari M. (2018). Utility of thromboelastography versus routine coagulation tests for assessment of hypocoagulable state in patients undergoing cardiac bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2018;21:151-157. doi: 10.4103/aca.ACA_174_17.

10. Aronniemi J, Långström S, Mattila KA, Mäkiperna A, Salminen P, Pitkäranta A, Pekkola J, Lassila R. (2021). Venous Malformations and Blood Coagulation in Children. *Children (Basel)*. 2021 Apr 20;8(4):312. doi: 10.3390/children8040312.

11. Ren JG, Xia HF, Yang JG, Zhu JY, Zhang W, Chen G, Zhao JH, Sun YF, Zhao YF. (2017). Down-regulation of polycystin in lymphatic malformations: possible role in the proliferation of lymphatic endothelial cells. *Hum Pathol*. 2017 Jul;65:231-238. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.016.

12. Seront E., Van Damme A., Legrand C., Bisdorff-Breson A., Orcel P., Funck-Brentano T., Sevestre M.-A., Domp Martin A., Quere I., Brouillard P., et al. (2023). Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. *JCI Insight*. 2023;8:e173095. doi: 10.1172/jci.insight.173095

13. Liu H, Hu L, Yang X, Xu Z, Gu H, Chen H, Lin X. (2023). Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023 Mar;11(2):397-403.e1. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.09.015.

14. Wagner K.M., Lokmic Z., Penington A.J. (2018). Prolonged antibiotic treatment for infected low flow vascular malformations. *J. Pediatr. Surg*. 2018;53:798–801. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.05.022.