

УДК 616-006.311-07-08

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-144-151>

## Инfantильная гемангиома: современный взгляд на патогенез и лечение

Буковецкая М.С.<sup>1</sup>, Камалтынова Е.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Областная детская больница (ОДБ)

Россия, 634009, г. Томск, ул. Карла Маркса, 44

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Инfantильная гемангиома (ИГ) – значимая и распространенная проблема междисциплинарного характера в детской популяции. Этиология данного заболевания до конца не известна. Существует несколько гипотез возникновения ИГ: плацентарная, в результате генетической мутации и воздействия внешних факторов. Подходы к лечению инфантильных гемангиом разнообразны и включают системную фармакотерапию, местное и хирургическое лечение. Каждый из них обладает как достоинствами, так и ограничениями, что делает невозможным использование одного из методов в качестве универсального для всех пациентов. Препаратом первой линии в настоящее время признан β-адреноблокатор пропранолол.

Авторы лекции представили литературный обзор современных подходов к выбору лечения инфантильных гемангиом, а также предикторы эффективности применения пропранолола и его возможный механизм действия.

**Ключевые слова:** гемангиома, мальформация, дети, пропранолол

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источники финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Буковецкая М.С., Камалтынова Е.М. Инfantильная гемангиома: современный взгляд на патогенез и лечение. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):144–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-144-151>.

## Infantile hemangioma: modern perspectives on pathogenesis and treatment

Bukovetskaya M.S.<sup>1</sup>, Kamaltynova E.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Regional Children's Hospital

44 Karl Marx St., 634009 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Infantile hemangioma (IH) is a significant and common interdisciplinary issue in the pediatric population. The etiology of this condition is not fully understood. Several hypotheses exist regarding the origin of IH: the placental hypothesis, genetic mutations, and the influence of external factors. Treatment approaches for IH are diverse and

✉ Буковецкая Мария Сергеевна, buk.ms@mail.ru

include systemic pharmacotherapy, local treatment, and surgical intervention. Each of these methods has both advantages and limitations, making it impossible to use any single approach as a universal solution for all patients. The beta-blocker propranolol is currently recognized as the first-line medication. The authors of the lecture presented a literature review of modern approaches to selecting treatment for IH, as well as predictors of propranolol efficacy and its possible mechanism of action.

**Keywords:** hemangioma, malformation, children, propranolol

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Bukovetskaya M.S., Kamaltynova E.M. Infantile hemangioma: modern perspectives on pathogenesis and treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):144–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-144-151>.

## ВВЕДЕНИЕ

Авторы поставили для себя цель дать литературный обзор данных о патогенезе и методах лечения инфантильной (младенческой) гемангиомы (ИГ), а также представление результатов актуальных исследований о потенциальных предикторах эффективности медикаментозной терапии.

ИГ представляет собой доброкачественную сосудистую опухоль, образованную в результате пролиферации сосудистых эндотелиальных клеток вследствие нарушения местного ангиогенеза. Среди всех сосудистых патологий ИГ является самой распространенной и встречается у 5–10% детей первого года жизни [1]. Заболевание чаще диагностируется у девочек, детей европеоидной расы и близнецов. Отмечено, что ИГ особенно часто развивается у новорожденных с низкой массой тела и недоношенных. Это делает данную патологию значимой проблемой для педиатрической практики [2].

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

ИГ имеет разнообразную локализацию, однако в 60% случаев занимает область головы и шеи [3]. Клинические проявления начинаются, как правило, в первые недели жизни. Отличительной особенностью ИГ является динамический характер опухоли. В течение первых 6 мес жизни наблюдается активная пролиферация, во время которой гемангиома достигает максимальных размеров. В возрасте 8–9 мес наступает фаза стабилизации, характеризующаяся замедлением роста образования, и далее стадия регресса, которая может продолжаться от одного года до нескольких лет [4]. Средний возраст завершения самопроизвольной инволюции составляет 3,5 года [5].

Для определения тактики лечения важно дифференцировать ИГ от других сосудистых аномалий,

представленных в классификации ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) 2014 г. [6]. Дифференциальная диагностика проводится между сосудистыми мальформациями и более редкими формами сосудистых опухолей: врожденной гемангиомой, пучковой ангиомой и капошиформной гемангиоэндотелиомой [2]. Диагноз ставят на основании анамнеза и характерной клинической картины. В качестве дополнительных методов диагностики могут быть использованы ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) [5]. В сложных случаях иммуногистохимический маркер GLUT1 (glucose transporter 1) позволяет дифференцировать ИГ от других сосудистых аномалий, за исключением веррукозной венуло-капиллярной мальформации. Данный белок отвечает за транспортировку глюкозы и экспрессируется в любой форме ИГ на всех стадиях ее развития [7].

Выделяют три клинические формы ИГ: нодулярную, в виде единичного локуса (самая распространенная форма); сегментарную, ограниченную анатомическим сегментом, и мультифокальную, проявляющуюся множественными гемангиомами с висцеральными поражениями, чаще печени. В зависимости от глубины поражения кожи выделяют: поверхностную форму, затрагивающую только верхние слои дермы и составляющую около 60% всех ИГ; подкожную, расположенную в глубоких слоях дермы и гиподермы, составляющую 15% ИГ; и смешанную, имеющую оба компонента и составляющую около 25% в структуре ИГ [8].

Большинство гемангиом являются небольшими бессимптомными образованиями, склонными к самостоятельному регрессу. Однако около 10% ИГ могут приводить к осложнениям локального характера: (изъязвления, кровотечения, некроз, косметический дефект) и реже к функциональным нарушениям жиз-

ненно важных органов. Осложнения возникают в фазу пролиферации и наиболее характерны для сегментарных форм ИГ [9, 10].

Мультифокальная форма гемангиомы с поражением печени может сопровождаться тяжелой тромбоцитопенией и приводить к гипофункции щитовидной железы за счет сверхэкспрессии фермента йодотриониндейодиназы 3-го типа, инактивирующего тироксин, а также секреции ТТГ-подобного фактора тиротропина [3]. Особую настороженность вызывают ИГ лица из-за возможных осложнений со стороны глаз, нарушения дыхания и глотания. Массивные гемангиомы данной области могут сопровождаться патологией задней черепной ямки, сердечно-сосудистой, офтальмологической и эндокринной аномалиями в составе PHACE/PHACES-синдрома (Posterior fossa, Hemangioma, Arterial lesions, Cardiac abnormalities, Eye abnormalities, Sternum). Среди них цереброваскулярная аномалия встречается в 72% случаев [11]. Объемные ИГ в крестцово-копчиковой и перинеальной области могут быть симптомом LUMBAR-синдрома (Lower body, Urogenital anomaly, Myelopathy, Bone deformities, Anorectal malformations, Renal anomalies), характеризующегося сочетанием ИГ, урогенитальными аномалиями, миелопатией, деформацией костей и почечными аномалиями. У 30% пациентов с данным синдромом имеется только одна сопутствующая аномалия, а риск появления язв составляет около 70% [12].

Описанные синдромы в большинстве случаев встречаются среди девочек, распространенность их невелика и составляет около 2% всех гемангиом [13]. Очень редкими, но наиболее опасными осложнениями ИГ могут быть нарушения жизненно важных функций. Так, гемангиомы верхних дыхательных путей могут вызывать респираторный дистресс-синдром, опухоли средостения и печени формировать сердечную недостаточность, а локализация на слизистых желудочно-кишечного тракта может вызывать массивное кишечное кровотечение [8]. Объемные гемангиомы после своей инволюции оставляют резидуальные изменения в виде телеангиэктазий, фиброзно-жировых изменений и атрофии кожи, снижая качество жизни пациентов [14]. Несмотря на междисциплинарный характер проблемы, ИГ нередко остаются без должного медицинского наблюдения и своевременного лечения, что ухудшает прогноз заболевания и приводит к описанным выше осложнениям.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология данного заболевания до конца не известна и остается предметом научных исследований. Существует несколько гипотез возникновения ИГ:

плацентарная, в результате генетической мутации и воздействия внешних факторов.

Гипотеза плацентарного происхождения подтверждается экспрессией плацентарных маркеров, таких как ламинин, мерозин, GLUT-1, антиген Lewis Y и Fc гамма-рецептор II (CD32), в кровеносных сосудах ИГ [15, 16]. Согласно этому предположению, фактором риска возникновения ИГ является хорио- и амниоцентез у беременных женщин, в процессе которого может возникнуть занос мезенхимальных клеток ворсин хориона из плаценты в кровеносную систему плода и далее в восприимчивые ткани, что представляет собой иницирующий этап патологического ангиогенеза [17]. По результатам недавнего исследования F. Moisan и соавт., эндотелиальные клетки ИГ не имеют аквапорина-1 (AQP1) – водного канала, модулируемого при миграции и инвазии опухолевых клеток, тогда как эндотелиальные клетки, полученные из плацентарной ткани, демонстрируют позитивность AQP1 [18].

Есть мнение, что гемангиомы происходят в результате соматической мутации и клональной экспансии клеток-предшественников. Наличие гена *SALL4* в клетках ИГ, характерного для стволовых клеток, подтверждает это предположение [19]. Генетическая предрасположенность к развитию гемангиом на данный момент не подтверждена, но также является одной из возможных причин развития ИГ [7]. Есть данные о монозиготных близнецах с практически идентичными периорбитальными гемангиомами [20]. Ряд научных работ последних лет рассматривают мутации и полиморфизмы в генах, регулирующих ангиогенез, как возможные причины развития ИГ [21, 22].

В последнее десятилетие широко распространена гипотеза о воздействии внешних факторов, таких как гипоксия, повышенный уровень эстрогена и воспаление [23]. Среди них ведущую роль отводят гипоксии плода, возникающей вследствие: многоплодной беременности и беременности осложненной преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, патологией или отслойкой плаценты, а также позднюю беременность, недоношенность и низкую массу тела ребенка при рождении [22, 24, 25]. До конца не изучено, за счет каких механизмов гипоксия приводит к развитию ИГ, но многие исследователи сходятся во мнении, что ключевым процессом является нарушение васкулогенеза и преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными [25, 26].

Основными ангиогенными факторами в настоящий момент считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) [24, 27]. В пользу гипоксии как первопричины раз-

вития ИГ говорят данные о повышенном уровне ренина у детей с низкой массой тела при рождении и недоношенных, что способствует дифференциации стволовых клеток опухоли и приводит к разрастанию незрелой сосудистой ткани [25]. Результаты исследования R.M. Nyland и соавт. и V. Praveen и соавт. показали, что ретинопатия недоношенных и ИГ имеют единый механизм развития – ишемия микрососудов, приводящая к неоваскуляризации [28, 29].

Повышенный уровень эстрогена в послеродовом периоде и экспрессия его рецепторов на эндотелии микрососудов ИГ влияют на дальнейшую пролиферацию эндотелиоцитов, вероятно, за счет влияния на выработку FGF-2 [7]. Преобладание гемангиом у девочек также предполагает возможную роль эстрогенов в этиологии заболевания путем стимуляции ангиогенеза через экспрессию ангиогенного фактора VEGF [30]. По этой же причине считается, что более высокие уровни эстрогена у беременных женщин могут влиять на процесс васкуляризации у плода и приводить к аномальной сосудистой пролиферации [31].

Показано, что концентрация эстрогенов в периферической крови повышается в пролиферативную фазу ИГ и снижается в фазу инволюции, а в структуре гемангиом рецепторов к эстрогенам значительно больше, чем в неизмененных сосудах [30]. Так, при раке молочных желез эстроген усиливает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [31]. В другом исследовании продемонстрировали воздействие эстрогена на миграцию клеток – предшественников тучных клеток в ткани ИГ, где активированные тучные клетки секретируют ангиогенные факторы VEGF и FGF2 [32]. Кроме того, данные клетки секретируют химотрипсин, трипсин и матриксные металлопротеиназы, необходимые для разрушения внеклеточного соединительнотканного матрикса, обеспечивая пространство для роста сосудов ИГ [31].

Несмотря на активное изучение этиологии и патогенеза, ни одна из существующих гипотез пока не объясняет все особенности эпидемиологии, течения и клинических проявлений ИГ.

## ЛЕЧЕНИЕ

Подходы к лечению инфантильных гемангиом разнообразны и включают системную фармакотерапию, местное и хирургическое лечение [33]. Каждый из них обладает как достоинствами, так и ограничениями, что делает невозможным использование одного из методов в качестве универсального для всех пациентов. В настоящее время все чаще обозначают необходимость персонализированного подхода, основанного на индивидуальных характеристиках па-

циента, клинической картине заболевания и потенциальных рисках, связанных с терапией [34].

Местное лечение ИГ с использованием неселективного  $\beta$ -адреноблокатора тимолола широко применяют при небольших поверхностных поражениях кожи, как правило, он хорошо переносится и может давать отличный визуальный результат [35, 36]. Однако терапия этим препаратом не лишена побочных эффектов в виде шелушения, эритемы, местного ксероза, изъязвления и риска вторичной инфекции [37].

К хирургическим методам лечения относится криодеструкция, склерозирование, иссечение и лазерное излучение. Метод криодеструкции известен давно, однако с появлением новых методик применяется ограниченно. Воздействие жидким азотом температурой  $-195,6$  °C эффективно при поверхностных нодулярных гемангиомах. В случае более распространенных опухолей с обильным кровоснабжением метод не используют в связи с возможным риском косметических дефектов и возобновления роста гемангиом [38].

Склерозирование применяют при небольших поверхностных образованиях с мелкими питающими сосудами. Его суть заключается в введении склерозанта в питающий сосуд гемангиомы, который повреждает эндотелий и способствует образованию тромба. Минусы данного лечения заключаются в риске нарушения микроциркуляции тканей вокруг гемангиомы, вплоть до некроза опухоли. Хирургическое иссечение показано при жизнеугрожающих состояниях, связанных с локализацией ИГ или ее осложнениями, а также для устранения остаточных изменений опухоли после инволюции, например, избыточной ткани. Лазерное излучение эффективно для устранения остаточной пигментации кожи [39, 40]. Несмотря на эффективность местных и хирургических методов лечения, они сопряжены с риском развития осложнений, включая гипопигментацию, ожоги, локальную атрофию кожи и инфицирование [41].

Системная фармакотерапия используется преимущественно при потенциально опасных формах гемангиом, связанных с их локализацией, размерами или структурными особенностями зоны поражения [42]. Препаратами первой линии в настоящее время признаны  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), которые доказали высокую эффективность в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании 2015 г. Среди них выделяют неселективные  $\beta$ -АБ, действующие на  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторы, и селективные препараты, преимущественно блокирующие  $\beta_1$ -адренорецепторы [43]. Пропранолол, неселективный  $\beta$ -АБ, стал золотым стандартом терапии инфантильных гемангиом благодаря своей высокой

эффективности и удовлетворительной переносимости [44]. Однако отмечены случаи резистентности опухолей к терапии, а также рецидивы роста после завершения лечения [25, 45]. В связи с неселективностью препарата возможно развитие побочных эффектов: гипотонии, брадикардии, бронхоспазма, гипогликемии и нарушения электролитного баланса.

Механизм действия  $\beta$ -АБ при ИГ до конца не изучен. На данный момент исследователи сходятся во мнении, что основная роль пропранолола заключается в запуске аутофагии клеток гемангиомы. Вместе с тем конкретный молекулярный механизм и клеточная стадия этого процесса остаются неизученными [46]. Есть данные, подтверждающие влияние  $\beta$ -АБ на  $\beta$ -адренергические рецепторы тучных клеток ИГ, тем самым способствуя развитию апоптоза эндотелиоцитов [47]. Также было высказано предположение, что  $\beta$ -АБ могут увеличивать продукцию ангиогенного фактора VEGF-A. Эти исследования согласуются с выводом о том, что у пациентов с ИГ на фоне приема пропранолола уровень VEGF-A в крови снижается [48, 49].

На сегодняшний день большое внимание уделяется роли метаболизма глюкозы в ангиогенезе эндотелиальных клеток. Окислительное фосфорилирование, метаболизм пирувата и цикл трикарбоновых кислот потенциально играют ключевую роль в патогенезе ИГ. Пропранолол, в свою очередь, ингибирует активность пируваткиназы, подавляя гликолиз и таким образом препятствует росту гемангиом [50]. Механизм действия бета-АБ при ИГ требует дальнейшего изучения, так как может помочь в разработке новых способов лечения и выявлению ранних факторов успешной терапии. Помимо  $\beta$ -АБ, в лечении инфантильных гемангиом применяются и другие системные препараты, такие как глюкокортикостероиды и метрoномная химиотерапия винбластинoм/циклофoсфанoм. Эти методы обычно используются в случаях недостаточной эффективности терапии первой линии или в качестве дополнения к  $\beta$ -АБ при лечении тяжелых и осложненных форм гемангиом [3].

## **ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРОПРАНОЛОЛОМ**

Ряд исследований определили ранние признаки эффективного лечения  $\beta$ -АБ, а именно пропранололом. Снижение частоты сердечных сокращений более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем в начале терапии пропранололом может быть ранним маркером положительного ответа на лечение [51].

Начало лечения в первые 6 мес жизни считают определяющим моментом успешного лечения. Это

связано с тем, что в пролиферативной фазе гемангиомы наблюдается сверхэкспрессия  $\beta$ 1-адренергических рецепторов, что, по мнению авторов, способствует наибольшей эффективности препарата в этот период [52].

Тромбоцитарный фактор роста PDGF-BB может быть потенциальным маркером терапевтического ответа на фоне лечения пропранололом, так как статистически значимо снижается на фоне терапии. Однако данные результаты получены на выборке из пяти пациентов и требуют дополнительных исследований [53]. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) представляет собой семейство цитокинов, состоящее из четырех изоформ: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D, которые продуцируются в основном тромбоцитами, а также клетками эндотелия, гладкой мускулатуры и макрофагами. Изоформа PDGF-BB играет важную роль в ангиогенезе и регенерации тканей. Рецепторы к данному белку расположены в сосудистой стенке на фибробластах и клетках гладкой мышечной ткани, через которые инициируется каскад сигналов, приводящий к активации клеточной пролиферации и выработке факторов ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса [54].

Уровень цитокинов IGF-1, IL-6, IL-8, PIGF, RANTES и TGF- $\beta$ 1 снижается у пациентов с прогрессирующим ростом ИГ и может использоваться в роли предиктора роста гемангиом и быть точкой приложения иммунотерапии в качестве нового подхода в лечении [55]. При этом следует учитывать, что выборка в данном исследовании была не показательная и состояла из трех пациентов.

Результаты научных работ, посвященных роли фактора VEGF в процессе роста гемангиом, достаточно противоречивы. Большинство авторов приходят к выводу, что уровень VEGF определяет клиническое течение ИГ [56, 57], тогда как другие указывают на отсутствие значимых изменений уровня VEGF в зависимости от стадии заболевания, что ставит под сомнение его использование в качестве предиктора ответа на терапию [50]. Известно, что фактор VEGF является мощным медиатором ангиогенеза и васкулогенеза у плодов, детей и взрослых. В период эмбриогенеза он регулирует пролиферацию, миграцию и рост эндотелиальных клеток, тем самым определяя плотность и размер кровеносных сосудов. После рождения VEGF поддерживает целостность эндотелиальных клеток и выступает в качестве митогена для микро- и макрососудистых эндотелиальных клеток [58].

Также прогностическим фактором успешного лечения пропранололом при ИГ могут выступать структурные особенности образования, выявленные

с помощью инструментальных методов диагностики. Гиперваскуляризация опухоли по результатам цветной доплеровской визуализации до терапии и снижение васкуляризации в раннем периоде лечения может быть предвестником хорошего ответа. Вероятно, связано это с тем, что пропранолол вызывает вазоконстрикцию и оказывает антиангиогенный эффект, что приводит к уменьшению васкуляризации гемангиомы. Выраженный жировой компонент гемангиомы, выявленный на МРТ до лечения, чаще встречался у пациентов со слабым ответом на терапию в дальнейшем [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфантная гемангиома – значимая и распространенная проблема междисциплинарного характера в детской популяции, представлена клиническими формами от поверхностных образований, склонных к саморазрешению, до обширных опухолей, приводящих к местным осложнениям или нарушению жизненно важных функций. Этиология данного заболевания до конца не изучена. Ведущая роль в патогенезе отводится гипоксическому состоянию плода. Для своевременного и правильного выбора тактики лечения пациентов важно дифференцировать данное заболевание с другими сосудистыми мальформациями.

Диагноз, как правило, ставится на основании анамнеза и клинических данных. Выбор метода лечения должен основываться на клинической оценке, включающей индивидуальные характеристики пациента, локализацию и размеры поражения, учитывая возможные риски и осложнения выбранного подхода. Мониторинг эффективности терапии, особенно в сложных случаях, должен базироваться не только на субъективной клинической оценке, но и на объективных методах визуализации и лабораторного контроля. Лабораторный контроль может включать мониторинг биомаркеров, связанных с активностью опухоли и реакцией организма на терапию. Комплексный подход к оценке динамики лечения способствует своевременной коррекции терапии, снижая риск развития осложнений и повышая общую эффективность.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A.N., Bauman N.M., Chiu Y.E. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128–140. DOI: 10.1542/peds.2012-1691.
- Хачатрян Л.А., Клецкая И.С. Просто о сложном: инфантная гемангиома. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(1):192–206.
- Rodríguez Bandera A.I., Sebaratnam D.F., Wargon O., Wong L.-C.F. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85(6):1379–1392. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.08.019.
- Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C. et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122(2):360–367. DOI: 10.1542/peds.2007-2767.
- Holm A., Mulliken J. B., Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *The Journal of Clinical Investigation*. 2024;134(8):e172836. DOI: 10.1172/JCI172836.
- 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*. 2015;136(1):e203–e214. DOI: 10.1542/peds.2014-3673.
- Хачатрян Л.А., Щербаков А.П., Чиквина И.И., Николаева Д.М. Новые подходы к решению старой проблемы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(1):122–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135.
- Schwartz R.A., Sidor M.I., Musumeci M.L., Lin R.L., Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(6):631–638. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03650.x.
- Léauté-Labrèze C., Harper J.I., Hoeger P.H. Infantile haemangioma. *The Lancet*. 2017;390(10089):85–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
- Siegel D.H. PHACE syndrome: Infantile hemangiomas associated with multiple congenital anomalies: Clues to the cause. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2018;178C(3):407–413. DOI: 10.1002/ajmg.c.31648.
- Iacobas I., Burrows P.E., Frieden I.J., Liang M.G., Mulliken J.B., Mancini A.J. et al. LUMBAR: Association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(5):795–801.e1–e7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.05.027.
- Хачатрян Л.А., Николаева Д.М., Щербаков А.П. Когда болезнь выходит за пределы кожи – изменения на коже могут быть признаком системного заболевания. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):95–104. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-95-104.
- Baselga E., Roe E., Coulie J., Muñoz F.Z., Boon L.M., McCuaig C.M. et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatology*. 2016;152(11):1239–1243. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.2905.
- Itinteang T., Tan S.T., Guthrie S., Tan C.E.S., McIntyre B.C., Brasch H.D., Day D.J. A placental chorionic villous mesenchymal core cellular origin for infantile haemangioma. *Journal of Clinical Pathology*. 2011;64(10):870–874. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200191.

15. Sun Z.Y., Yi C.G., Zhao H., Yin G.Q., Gao M., Liu Y.B. et al. Infantile hemangioma is originated from placental trophoblast, fact or fiction? *Medical Hypotheses*. 2008;71(3):444–448.
16. Bauland C.G., van Steensel M.A.M., Steijlen P.M. et al. Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Diagnosis*. 2010;30(10):913–917.
17. Moisan F., Oucherif S., Kaulanjan-Checkmodine P., Prey S., Rousseau B., Bonneau M. et al. Critical role of Aquaporin-1 and telocytes in infantile hemangioma response to propranolol beta blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(7):e2018690118. DOI: 10.1073/pnas.2018690118.
18. Harbi S., Wang R., Gregory M., Hanson N., Kobylarz K., Ryan K. et al. Infantile hemangioma originates from a dysregulated but not fully transformed multipotent stem cell. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(7):1592–1597. DOI: 10.1073/pnas.1516258113.
19. Castrén E., Salminen P., Vikkula M., Pitkäranta A., Klockars T. Inheritance patterns of infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20161623. DOI: 10.1542/peds.2016-1623.
20. Oszejca K., Szemraj J., Wyrzykowski D., Chrzanoska B., Salamon A., Przewratil P. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF-A and VEGFR-2 genes and risk of infantile hemangioma. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(10):1201–1207. DOI: 10.1111/ijd.14127.
21. Chen Q., Ying H., Yu Z., Chang L., Chen Z., Chen J. et al. Apelin receptor as a specific marker and promising therapeutic target for infantile hemangioma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2023;143(4):566–577.e12. DOI: 10.1016/j.jid.2022.09.657.
22. Xiang S., Gong X., Qiu T., Zhou J., Yang K., Lan Y. Insights into the mechanisms of angiogenesis in infantile hemangioma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;178:116345.
23. Wu H., Ji Y., Zheng J. Editorial: Advances in the medical management of infantile hemangioma. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1229197. DOI: 10.3389/fonc.2023.1229197.
24. De Jong S., Itinteang T., Withers A.H.J., Davis P.F., Tan S.T. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Archives of Dermatological Research*. 2016;308(4):219–227. DOI: 10.1007/s00403-016-1635-x.
25. Drolet B.A., Frieden I.J. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Archives of Dermatology*. 2010;146(11):1295–1299. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.1295-1299.
26. Lo K., Mihm M., Fay A. Current theories on the pathogenesis of infantile hemangioma. *Seminars in Ophthalmology*. 2009;24(3):172–177. DOI: 10.1080/08820530902805438.
27. Hyland R.M., Komlósi K., Alleman B.W., Tolnai M., Wood L.M., Bell E.F., Ertl T. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: clues to the regulation of vasculogenesis. *European Journal of Pediatrics*. 2014;173(6):723–728.
28. Praveen V., Vidavalur R., Rosenkrantz T.S., Hussain N. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. *Pediatrics*. 2009;123(3):e484–e489. DOI: 10.1542/peds.2008-2278.
29. Kleinman M.E., Greives M.R., Churgin S.S., Blechman K.M., Chang E.I., Ceradini D.J. et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(12):2664–2670.
30. Zhang L., Wu H.W., Yuan W., Zheng J.W. Estrogen-mediated hemangioma-derived stem cells through estrogen receptor- $\alpha$  for infantile hemangioma. *Cancer Management and Research*. 2017;9:279–286. DOI: 10.2147/CMAR.S138687.
31. Przewratil P., Sitkiewicz A., Andrzejewska E. Serum levels of basic fibroblastic growth factor (bFGF) in children with vascular anomalies: Another insight into endothelial growth. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(10–11):863–867. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.03.010.
32. Macca L., Altavilla D., Di Bartolomeo L., Irrera N., Borgia F., Li Pomi F. et al. Update on treatment of infantile hemangiomas: What's new in the last five years? *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:879602. DOI: 10.3389/fphar.2022.879602.
33. Хачатрян Л.А., Чиквина И.И., Клецкая И.С. В поисках редкой болезни: врожденные гемангиомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(1):145–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-145-155.
34. Khan M., Boyce A., Prieto-Merino A., Wedgeworth E., Flohr C. The role of topical Timolol in the treatment of infantile hemangiomas: A systematic review and meta-analysis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(10):1167–1171. DOI: 10.2340/00015555-2725.
35. Price A., Rai S., McLeod R.W.J., Birchall J.C., Elhassan H.A. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(12):2083–2089. DOI: 10.1111/jdv.14963.
36. Muñoz-Garza F.Z., Ríos M., Roé-Crespo E., Bernabeu-Wittel J., Montserrat-García M.T., Puig L. et al. Efficacy and safety of topical timolol for the treatment of infantile hemangioma in the early proliferative stage. *JAMA Dermatology*. 2021;157(5):583–587. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0469.
37. Regina G., Impedovo G., Angiletta D. et al. A new strategy for treatment of a congenital arteriovenous fistula of the neck: Case report. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;32:107–109.
38. Хачатрян Л.А., Николаева Д.М. Современная терапия инфантильных гемангиом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(2):156–167.
39. David L.R., Malek M.M., Argenta L.C. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: A review of 78 patients. *British Journal of Plastic Surgery*. 2003;56(4):317–327.
40. Sajan J.A., Tibesar R., Jabbour N. et al. Assessment of pulsed-dye laser therapy for pediatric cutaneous vascular anomalies. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 2013;15(6):434–438. DOI: 10.1001/jamafacial.2013.257.
41. Wedgeworth E., Glover M., Irvine A.D., Neri I., Baselga E., Clayton T.H. et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: Lessons from the European Propranolol in the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(3):594–601. DOI: 10.1111/bjd.14233.

42. Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Шац Л.И., Фоченкова В.А., Чавпецова Э.Д., Белогурова М.Б. и др. Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. 2022;9(2):22–28.
43. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M. et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(7):855–865. DOI: 10.1007/s00431-015-2570-0.
44. Caussé S., Aubert H., Saint-Jean M., Puzenat E., Bursztejn A.-C., Eschard C. et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(1):125–129.
45. Vlastarakos P.V., Papacharalampous G.X., Chrysostomou M., Tavoulari E.F., Delidis A., Protopapas D. et al. Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2012;32(4):213–221.
46. Ye Y., Zhong H., Dou L., Song W., Dong C., Lu W. et al. Propranolol inhibits the angiogenic capacity of hemangioma endothelia via blocking  $\beta$ -adrenoceptor in mast cell. *Pediatric Research*. 2022;92(2):424–429. DOI: 10.1038/s41390-021-01683-4.
47. Lorusso B., Cerasoli G., Falco A., Frati C., Graiani G., Madeddu D. et al. B-blockers activate autophagy on infantile hemangioma-derived endothelial cells *in vitro*. *Vascular Pharmacology*. 2022;146:107110. DOI: 10.1016/j.vph.2022.107110.
48. Makkeyah S., Elseedawy M., Abdel-Kader H., Mokhtar G., Ragab I. Vascular endothelial growth factor response with propranolol therapy in patients with infantile hemangioma. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;39(3):215–224. DOI: 10.1080/08880018.2021.1961956.
49. Yang K., Li X., Qiu T., Zhou J., Gong X., Lan Y. et al. Effects of propranolol on glucose metabolism in hemangioma-derived endothelial cells. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24:663–668.
50. Rešić A., Benco Kordić N., Obuljen J., Bašković M. Importance of determining vascular endothelial growth factor serum levels in children with infantile hemangioma. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):1914. DOI: 10.3390/medicina59111914.
51. Park H.J., Lee S.-Y., Rho M.H., Jung H.L. Ultrasound and MRI findings as predictors of propranolol therapy response in patients with infantile hemangioma. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247505. DOI: 10.1371/journal.pone.0247505.
52. Chong J.H., Prey S., Mya H.T., Delarue A., Labreze C. Can the extent of heart rate reduction predict the clinical response of infantile haemangiomas to propranolol? *British Journal of Dermatology*. 2018;178(3):e196–e197. DOI: 10.1111/bjd.15966.
53. Yu L., Li S., Su B., Liu Z., Fang J., Zhu L. et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(2):388–390.
54. Wu H.W., Wang X., Zhang L., Zheng J.W., Liu C., Wang Y.A. Topical timolol vs. oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:605.
55. Tani S., Kunimoto K., Inaba Y., Mikita N., Kaminaka C., Kanazawa N. et al. Change of serum cytokine profiles by propranolol treatment in patients with infantile hemangioma. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2020;14(2):89–92. DOI: 10.5582/ddt.2020.03014.
56. Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Романова А.Н., Улуканов О.Б., Сеидова С.С. Анализ корреляции между уровнем сывороточного тромбоцитарного фактора роста и тяжестью острого коронарного синдрома. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;(1).
57. Yamashita T., Jinnin M., Makino K., Kajihara I., Aoi J., Masuguchi S. et al. Serum cytokine profiles are altered in patients with progressive infantile hemangioma. *Bioscience Trends*. 2018;12(4):438–441. DOI: 10.5582/bst.2018.01118.
58. El-Raggal N.M., El-Farrash R.A., Saad A.A., Attia E.A.S., Saafan H.A., Shaaban I.S. Circulating levels of vascular endothelial growth factor and basic fibroblastic growth factor in infantile hemangioma versus vascular malformations. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(4):663–668. DOI: 10.1177/1076029617710333.

## Информация об авторах

**Буковецкая Мария Сергеевна** – врач-гематолог, ОДБ, г. Томск, buk.ms@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-1942-7773>

**Камалтынова Елена Михайловна** – д-р мед. наук, зам. гл. врача по медицинским вопросам, ОДБ; профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, гл. внештатный детский специалист по профилактической работе СФО, г. Томск, elevant21@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

(✉) **Буковецкая Мария Сергеевна**, buk.ms@mail.ru

Поступила в редакцию 15.05.2025;  
одобрена после рецензирования 17.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025