

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 03.11.2020  
Принята к печати 02.02.2021

**Контактная информация:**  
Хачатрян Лили Альбертовна,  
канд. мед. наук, заведующая  
боксированным отделением гематологии/  
онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

10.24287/1726-1708-2021-20-2-156-167

# Современная терапия инфантильных гемангиом

Л.А. Хачатрян, Д.М. Николаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Инфантильная гемангиома (ИГ) – это самая частая доброкачественная сосудистая опухоль детей первого года жизни, в основе которой лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток под действием основных проангиогенных факторов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF). Она развивается в первые недели после рождения, формируясь на протяжении 3–9 мес с регрессом в последующие 3–7 лет. Три четверти ИГ имеют нодулярную форму и не сопровождаются мальформациями, в то время как сегментарные ИГ чаще всего ассоциированы с синдромальными формами. Несмотря на спонтанный регресс (в 90% случаев), некоторые формы и локализации ИГ могут приводить к развитию осложнений как локальных, так и ставящих под угрозу витальные функции. В подавляющем большинстве случаев диагноз основывается на данных анамнеза, характерных признаках опухоли и клинического течения. Дополнительные исследования (ультразвуковая доплерография, магнитно-резонансная томография/компьютерная томография, биопсия) необходимы при осложненных формах и в сомнительных клинических случаях.

**Ключевые слова:** инфантильная гемангиома, ангиогенез, сегментарная гемангиома, гемангиоматоз

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 156–167. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-156-167

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 03.11.2020  
Accepted 02.02.2021

## Modern treatment of infantile hemangioma

L.A. Khachatryan, D.M. Nikolaeva

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Correspondence:**  
Lili A. Khachatryan,  
cand. med. sci., Head of Box Department  
of Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology, Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Infantile hemangioma (IH) is the most common benign vascular tumor in children of the first year, which is based on abnormal proliferation of endothelial cells under the influence of the main pro-angiogenic factors: vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factors (FGF). It develops in the first weeks after birth, forming over 3–9 months with regression in the next 3–7 years. Three-quarters of infantile hemangiomas are nodular and are not accompanied by malformations. At the same time, segmental IH is most often associated with syndromic forms. Despite spontaneous regression (in 90% of cases), some forms and localization of IH can lead to the development of complications, local and endangering vital functions. In most cases, the diagnosis is based on anamnesis, characteristic features of the tumor, and clinical course. Additional studies (ultrasound DG, MRI/CT, biopsy) are necessary in complicated forms and in doubtful clinical cases.

**Key words:** infantile hemangioma, angiogenesis, segmental hemangioma, hemangiomatosis

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 156–167.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-156-167

**И**нфантильная гемангиома (ИГ) – доброкачественная опухоль, в основе которой лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток с нарушением архитектоники кровеносных сосудов [1]. Это самая частая из всех форм сосудистых аномалий, частота встречаемости составляет 5–10% [2] у детей первого года жизни. ИГ проходит 3 фазы развития: роста, стабилизации и регресса.

Для поверхностных форм ИГ фаза роста (пролиферации) длится обычно 6–8 мес, для подкожных и смешанных она может увеличиться до 9–12 мес [3]. Обычно ИГ, которая в 70% случаев при рождении отсутствует, в период фазы роста удваивает свои размеры, в 5% случаев – утраивает [3] и лишь изредка принимает гигантские размеры,

удлиняя пролиферативную фазу до 24 мес [4]. Фаза стабилизации длится от 12 до 36 мес и знаменуется началом регресса, длительность которого также во многом определяется размерами и формой опухоли: подкожные ИГ регрессируют медленнее. Средний возраст завершения фазы инволюции – 3,5 года [5].

Безусловно, большая часть ИГ (80–90%) проходят самостоятельно в среднем в течение 6–7 лет, не сопровождаясь какими-либо осложнениями. Однако в 10–20% случаев некоторые формы и локализации ИГ могут приводить не только к локальным осложнениям и косметическим дефектам, требующим коррекционного лечения (пластическая хирургия, лазерная терапия), но и быть причиной серьезных осложнений с нарушением витальных

функций (сдавление верхних дыхательных путей, сердечная недостаточность) [5, 6].

Для предотвращения этих осложнений необходимо немедленное начало терапии в целях достижения максимально быстрого сокращения объема образования. В *таблице 1* представлены формы/виды ИГ, которые требуют лечения.

**Таблица 1**

Основные осложнения, которые встречаются при ИГ

**Table 1**

The main complications of infantile hemangioma (IH)

<b>Риск витальных осложнений</b> <i>The risk of vital complications</i>
• ИГ подглоточного пространства IH of the sub-pharyngeal space
• Гигантские ИГ, гемангиомы печени Giant IH, liver hemangiomas
• ИГ желудочно-кишечного тракта IH of the gastrointestinal tract
<b>Риск функциональных расстройств</b> <i>The risk of functional disorders</i>
• ИГ окулярная/пальпебральная IH ocular/palpebral
• ИГ слухового прохода IH of the ear canal
• ИГ лабиальная IH labial
• ИГ назальная IH nasal
• ИГ промежности IH of the perineum
<b>ИГ, осложненные развитием некроза/вторичного инфицирования/болевым синдромом</b> <i>IH complicated by the development of necrosis/secondary infection/pain syndrome</i>
<b>ИГ с риском развития эстетических осложнений</b> <i>IH with the risk of aesthetic complications</i>
• ИГ больших размеров с локализацией на лице Large IH with localization on the face
• ИГ промежности IH of the perineum
• ИГ носа, губ, век IH of the nose, lip, and eyelid
• ИГ подкожная молочной железы Subcutaneous IH of the breast

### Инфантильные гемангиомы, сопровождающиеся риском развития витальных осложнений

• *Респираторный дистресс-синдром* – при локализации в подглоточном пространстве. Чаще всего (в 1/3 случаев) такая локализация может отмечаться при наличии ИГ в области сегмента S3 (*рисунк 1*) [7, 8].

• *Сердечная недостаточность (СН)* – связана с увеличением венозного возврата и соответственно преднагрузки на правые отделы сердца. Это осложнение может наблюдаться при гигантских формах и вовлечении в патологический процесс печени (мультифокальные и диффузные формы поражения) [10]. Последние могут сопровождаться не только СН, но и абдоминальным компартмент-синдромом, который чаще встречается при диффузных формах поражения печени [11].

• *Желудочно-кишечное кровотечение* – при локализации ИГ на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта [13].

### Инфантильные гемангиомы, приводящие к функциональным расстройствам/локальным осложнениям (некроз/изъязвление/вторичное инфицирование/кровотечение)/риску развития эстетических проблем

Все вышеперечисленные осложнения очень взаимосвязаны, и это обусловлено в основном особенностями локализации ИГ.

Гемангиомы особых локализаций/высокого риска (*рисунк 2*) [14]:

• *пальпебральная*: страбизм, астигматизм, амблиопия пораженного глаза. Последнее является самым грозным осложнением (частота 43–60%) [15]. Внутриорбитальная и ретроорбитальная локализации могут привести к инфильтрации глазодвигательных мышц, сдавлению зрительного нерва с его вторичной атрофией;

• *лабиальная*: поражение верхней губы приводит к слюнотечению, расстройству сосания, нарушению формирования челюсти и зубов. Поражение нижней губы может приводить к снижению ее мышечной силы, а в 1/3 случаев сопровождается поражением подглоточного пространства;

• *назальная/аурикулярная*: повреждение и деформация хрящевых структур в результате некроза и вторичного инфицирования; обтурация воздухоносных путей/потеря слуха;

• *околоушная область*: может приводить к поражению лицевого нерва;

• *перинеальная*: очень высокий риск развития некроза, изъязвления (80% при объеме 5 см<sup>3</sup> и более) и вторичного инфицирования, а также наличия различных мальформаций (ано-уро-генитальных), которые могут привести к нарушениям микции и дефекации. Данные аномалии могут потребовать хирургической коррекции после купирования проявлений гемангиомы;

• *сакральная*: вероятность интраспинального распространения с возможным развитием нижнего парапареза и расстройств со стороны мочевыделительной системы;

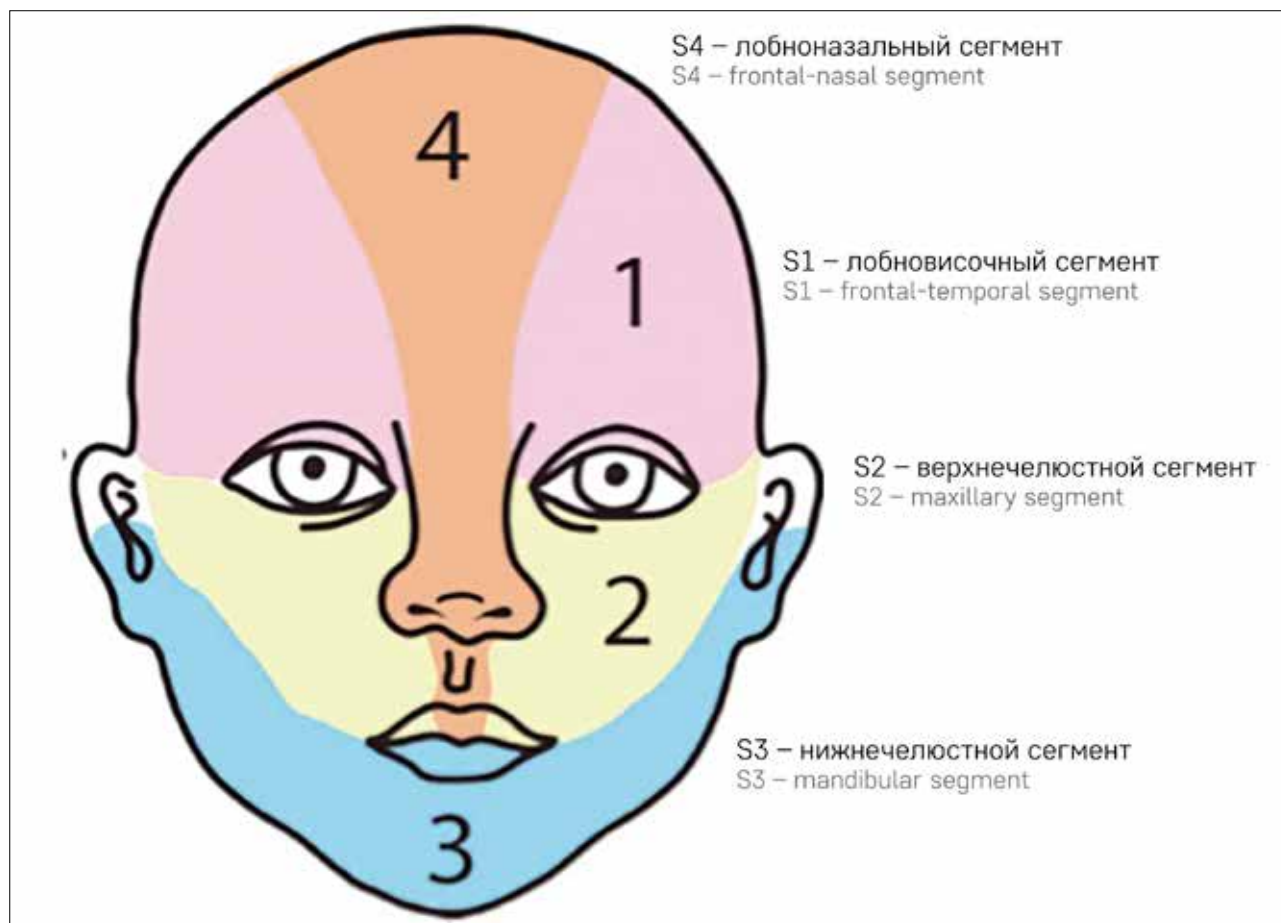
• *околососковая область*: нарушение развития молочных желез, асимметрия грудной клетки и молочных желез;

• *область стопы/кисти*: двигательные расстройства.

Для всех вышеперечисленных локализаций характерны такие осложнения, как некроз, спонтанное изъязвление со вторичным инфицированием, сопровождающиеся болевым синдромом. Локальные осложнения являются самыми частыми (16%) [16] и происходят в пролиферативную фазу [17]. Помимо локализации к факторам риска их развития относят также размер опухоли, расположение в области естественных складок и на

**Рисунок 1**  
Сегментарное деление головы [9]

Figure 1  
Segmental division of the head [9]



границе со слизистыми. Изъязвленные участки и некротические изменения могут оставлять после себя рубцовые изменения.

Необходимо отдельно выделить ИГ, сопровождающиеся структурными аномалиями. Они встречаются при так называемых сегментарных ИГ, которые требуют особого внимания, так как представляют собой не только эстетическую проблему, но и могут скрывать грубые функциональные изменения со стороны других органов и систем. Два больших синдрома, ассоциированные с различными висцеральными и сосудистыми аномалиями:

1. Синдром LUMBER: PELVIS (perineal angioma, external genital malformation, lipomyelomeningocele, vesicorenal abnormalities, imperforate anus, skin tag)/SACRAL (spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic malformation, angioma lombosacral) ассоциируется с наличием огромной гемангиомы пояснично-крестцовой области/перинеальной с ано-генито-везико-ренальными и спинальными аномалиями.

2. Синдром PHACE/PHACES (posterior fosse abnormalities, hemangioma, arteries anomalies, coarctation aortic, eyes troubles/sternal malformations) ассо-

циируется с гигантской гемангиомой лица, неврологическими, кардиоваскулярными и окулярными аномалиями [18].

#### Остаточные проявления инфантильной гемангиомы

В своем исходе ИГ приблизительно в половине случаев могут привести к значимым локальным изменениям мягких тканей [5, 6], среди которых:

- телеангиэктазии (84,3%);
- фиброзно-жировые изменения (47,1%);
- атрофия кожи (32,6%);
- рубцовые изменения.

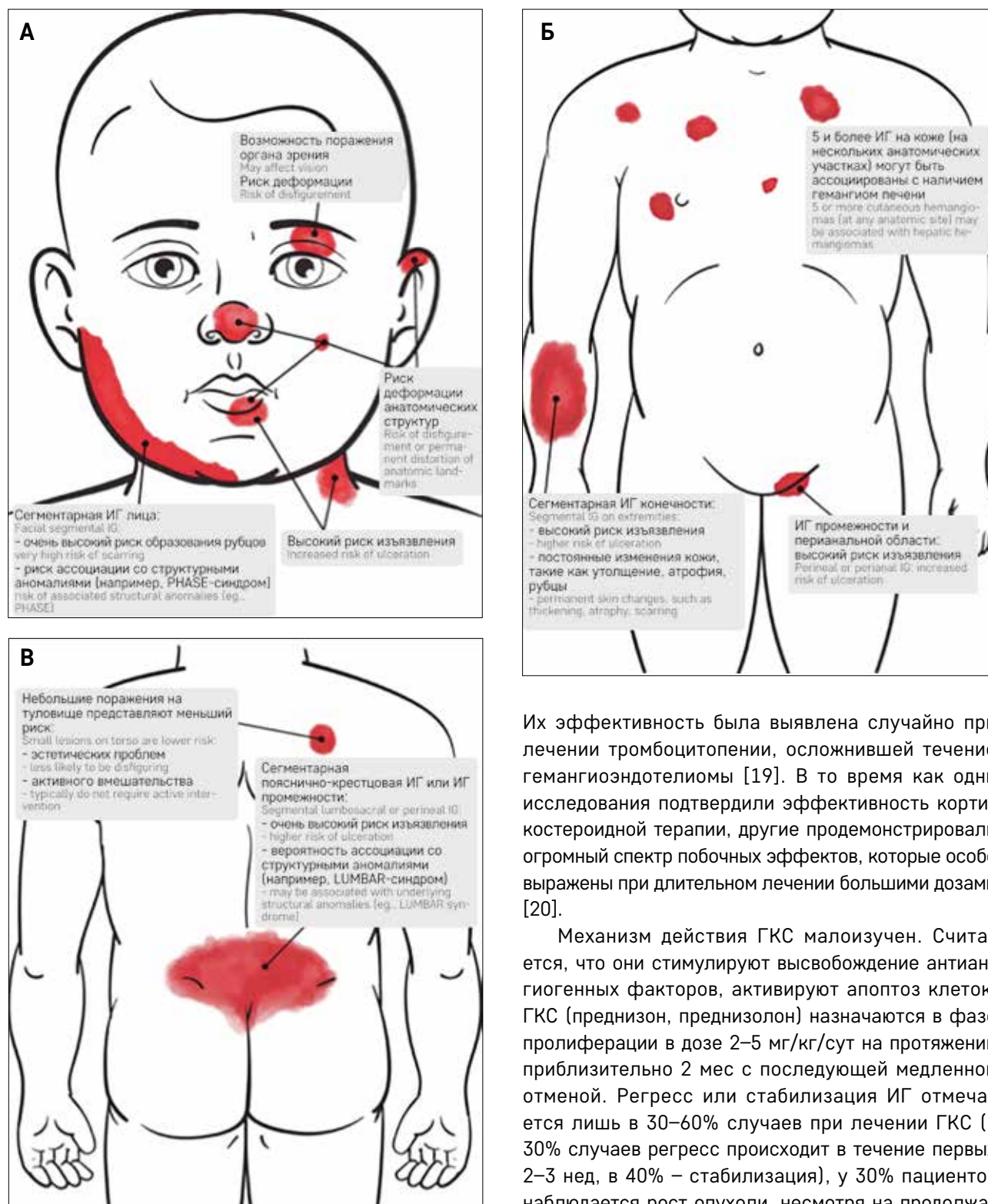
Чаще всего вторичные рубцовые изменения наблюдаются при смешанных формах ИГ. Факторами риска также являются объем поверхностной части ИГ и характеристики ее рельефа (бугристая поверхность по типу «булыжной мостовой») [5, 17].

#### Терапия

Ниже приведены основные методы лечения, которые на протяжении длительного времени являлись стандартом при лечении ИГ.

Рисунок 2  
ИГ высокого риска

Figure 2  
High-risk IH



Их эффективность была выявлена случайно при лечении тромбоцитопении, осложнившей течение гемангиоэндотелиомы [19]. В то время как одни исследования подтвердили эффективность кортикостероидной терапии, другие продемонстрировали огромный спектр побочных эффектов, которые особо выражены при длительном лечении большими дозами [20].

Механизм действия ГКС малоизучен. Считается, что они стимулируют высвобождение ангиогенных факторов, активируют апоптоз клеток. ГКС (преднизон, преднизолон) назначаются в фазе пролиферации в дозе 2–5 мг/кг/сут на протяжении приблизительно 2 мес с последующей медленной отменой. Регресс или стабилизация ИГ отмечается лишь в 30–60% случаев при лечении ГКС (в 30% случаев регресс происходит в течение первых 2–3 нед, в 40% – стабилизация), у 30% пациентов наблюдается рост опухоли, несмотря на продолжающуюся кортикостероидную терапию. Дозу препарата снижают медленно в течение месяцев. Быстрая редукция дозы ГКС может привести к «рикошету» с последующей потерей ответа при возобновлении терапии в инициальной дозе. Применение ГКС сопровождается большим спектром побочных

### Системная кортикостероидная терапия

Основным терапевтическим агентом при лечении ИГ долгое время, начиная с 60-х годов прошлого столетия, были глюкокортикостероиды (ГКС), которые применялись как системно, так и местно.



эффектов. Одни из них являются «доброкачественными» (проходящими): вторичный синдром Кушинга, нарушение сна, раздражительность, гастроэзофагеальный рефлюкс, акне, остеопороз, другие же более значимые и серьезные:

- артериальная гипертензия;
- обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия;
- надпочечниковая недостаточность;
- вторичная иммуносупрессия, ассоциированная с высоким риском развития пневмоцистной пневмонии;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта с угрозой кровотечения;
- задержка физического развития (необходимо отметить, что восстановление темпов роста происходит в течение 6–24 мес после отмены ГКС) [21].

Таким образом, необходимые для достижения эффекта дозы и длительность терапии ГКС неизбежно приводят к развитию тяжелых побочных эффектов. Это не позволяет рекомендовать данную терапию в качестве стандартной.

#### **Локальная глюкокортикостероидная терапия**

Локальная терапия ГКС назначается при невозможности их системного применения и проведения хирургического вмешательства. Используется триамцинолон ретард в дозе 3–5 мг/кг на 1 процедуру. Инъекции проводятся в нескольких точках под общей анестезией. Курс терапии составляет 2–3 процедуры с интервалом 2–3 мес. Эффективность аналогична таковой при системной кортикостероидной терапии – 50%. Побочные эффекты лимитированы локальными изменениями кожи [21].

#### **Интерферон- $\alpha$ -2a и интерферон- $\alpha$ -2b**

В конце 80-х – начале 90-х годов прошлого века свою активность в лечении резистентных к ГКС форм ИГ показал интерферон- $\alpha$ , который обладает противоопухолевым и антиангиогенным действиями.

Мощный антиангиогенный эффект достигается снижением пролиферативной активности эндотелиальных клеток за счет ингибирования фактора роста фибробластов (FGF). Это препарат второй линии, который назначается при неэффективности ГКС. Доза составляет от 1 до 3 млн ЕД/м<sup>2</sup>/сут подкожно. Терапия длительная: от 6 до 12 мес. В 45% случаев достигается полный ответ, первые признаки регресса заболевания отмечаются в интервале 2–12 нед терапии. Эффективность препарата неоспорима, но терапия может сопровождаться тяжелыми нежелательными осложнениями [19, 22]. К наиболее частым побочным эффектам, которые обычно наблюдаются в дебюте лечения, относится псевдогриппозный синдром (темпера-

тура, мышечные боли). Но самыми грозными являются:

- гематологическая токсичность (нейтропения);
- печеночная токсичность (повышение трансаминаз);
- гипотиреоз;
- депрессивный синдром;
- **нейротоксичность!** в виде спастической диплегии и задержки физического развития, которая может быть значимой и развиваться в 10–30% случаев. Неврологические осложнения обычно наблюдаются у детей до 1 года, что значительно ограничивает его применение [23].

#### **Винкристин**

После выявления грубых неврологических осложнений при назначении интерферона стали применяться другие препараты с известным антиангиогенным действием, ранее назначаемые при более агрессивных сосудистых опухолях (капошиформная гемангиоэндотелиома). Наиболее часто используемым является винкристин. Это химиопрепарат, который обладает антиангиогенным эффектом, вызывая апоптоз пролиферирующих клеток путем воздействия на веретено деления. Он является препаратом второй линии и применяется при осложненных и висцеральных формах ИГ, а также при неэффективности ГКС. Доза составляет 0,05 мг/кг или 1 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в неделю. Длительность терапии составляет 15–24 нед. Начиная с 3-й недели терапии, отмечается регрессия заболевания. Эффективность терапии приближается к 100%.

Побочные эффекты винкрестина многочисленны [24]:

- алопеция;
- запоры/динамическая кишечная непроходимость;
- абдоминальный болевой синдром с развитием паралитического илеуса;
- боль в челюсти;
- периферическая полинейропатия;
- гематологическая токсичность (особенно нейтропения);
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

#### **Хирургические методы лечения**

Большое место было отведено хирургическим методам лечения, включая своевременные методики, такие как эмболизация «питающих» сосудов. В настоящее время хирургия не является методом выбора. Она может быть предложена в следующих ситуациях:

- рано развившийся некроз мягких тканей;
- грубые функциональные расстройства со стороны органов зрения и слуха;

- остаточные проявления (персистенция резидуального объема после инволюции);
- деформация анатомических структур.

### **Лазер**

Лазер эффективен только в отношении поверхностных форм ИГ, а также капиллярных мальформаций. Это связано с ограниченной глубиной проникновения. Лечение очень болезненно и должно проводиться только под общей анестезией. Возможно развитие пигментации или депигментации кожи, а также локальной атрофии кожи в месте воздействия лазера. Данный метод лечения может приводить к вторичным локальным осложнениям (некроз, изъязвление, инфицирование). Во многом эти осложнения связаны с длиной волны и длительностью воздействия. Данный вид лечения может быть применен также для коррекции косметических дефектов постинволюционной стадии [25].

### **Криотерапия**

Этот вид лечения эффективен только в отношении поверхностных форм. Требуется неоднократного применения. Процедура болезненная, лечение проводится под общей анестезией. Может приводить к локальным осложнениям: развитию некрозов, изъязвлений с вторичным инфицированием.

### **Радиотерпия**

На сегодняшний день радиотерапия – это «забытый» метод лечения. Он имеет неоспоримый эффект, но, к сожалению, отдаленные последствия весьма серьезны: злокачественные опухоли мягких тканей, щитовидной железы, центральной нервной системы.

### **Современная терапия**

Большая часть лечебного арсенала обладает парциальным эффектом и весьма сомнительным профилем переносимости/безопасности. Высокая частота серьезных осложнений требовала поиска нового препарата, у которого соотношение эффективность/побочные эффекты было бы высоким.

Последние 10–12 лет  $\beta$ -блокаторы, в частности пропранолол (PP), стали «золотым стандартом» в лечении ИГ.

PP – это неселективный  $\beta$ -блокатор с преимущественным воздействием на  $\beta_2$ -адренорецепторы эндотелиальных клеток. Был синтезирован шотландским фармакологом в 1960 г. James W. Black (лауреат Нобелевской премии по медицине, 1988 г.). PP долгое время (с 1964 г.) применяется в педиатрической практике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [26–28]:

- аритмий (2–4 мг/кг/сут);

- артериальной гипертензии (4 мг/кг/сут);
- обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (2–3 мг/кг/сут);
- одышно-цианотических приступов при тетраде Фалло (3 мг/кг/сут).

Его эффективность была выявлена случайно в 2006 г. французскими дерматологами при лечении вторичной гипертрофической кардиомиопатии у пациента с ИГ, получавшего ГКС по поводу основного заболевания. На фоне терапии PP отмечалась полная регрессия опухолей. В 2008 г. Leauté-Labreze и соавт. опубликовали данное наблюдение. Аналогичные результаты были опубликованы при лечении PP ИГ у 11 пациентов [29], годом позже – по успешному лечению PP 32 пациентов с ИГ. Доза препарата составляла от 2 до 3 мг/кг/сут. Были отмечены быстрое достижение ответа и хорошая переносимость [30]. В следующие несколько лет применение PP при лечении ИГ неоднократно становилось объектом исследований, подтвердивших эффективность и хорошую переносимость препарата [31–36].

До конца механизм его действия при ИГ остается неизвестным. Обсуждаются три основных возможных механизма действия: вазоконстрикция, подавление ангиогенеза, а также индукция апоптоза [37]:

I. Периферическая вазоконстрикция (с первых дней приема препарата уменьшается кровоток в опухоли, что клинически проявляется изменением цвета и уменьшением плотности гемангиомы), которая достигается за счет:

1) непосредственного блокирования  $\beta_2$ -адренорецепторов, а также

2) подавления экспрессии NO-синтазы (NO – монооксид азота) в ткани опухоли, что приводит к снижению синтеза NO (рисунки 3). Кроме того, NO является мощным эндотелиальным митогеном и стимулятором продукции проангиогенных факторов роста, внося таким образом вклад в долгосрочное подавление роста опухоли [38].

II. Антиангиогенный эффект. Данный механизм достигается за счет:

- 1) блокирования проангиогенных факторов,
- 2) ингибирования ERK-сигнального пути,
- 3) блокирования синтеза металлопротеиназ.

Известно, что два проангиогенных фактора являются основными для роста сосудистых опухолей: VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и bFGF (основной фактор роста фибробластов). VEGF – является критическим фактором для роста ИГ. Весьма вероятным выглядит предположение, что эффект PP опосредован супрессией VEGF (рисунки 4).

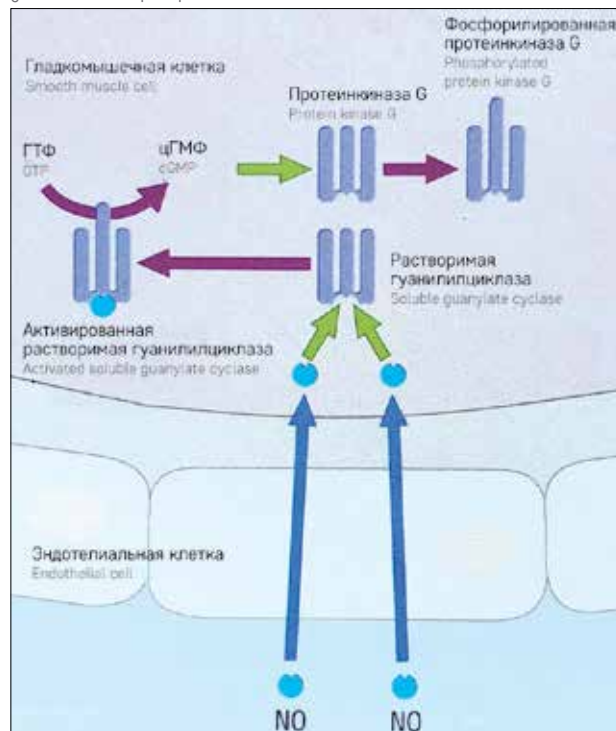
Подавление выработки проангиогенных факторов происходит за счет непосредственного воздействия на  $\beta$ -адренорецепторы, расположенные на эндотелиальных клетках пролиферирующих ИГ, а также

**Рисунок 3****Клеточные механизмы действия NO [39]**

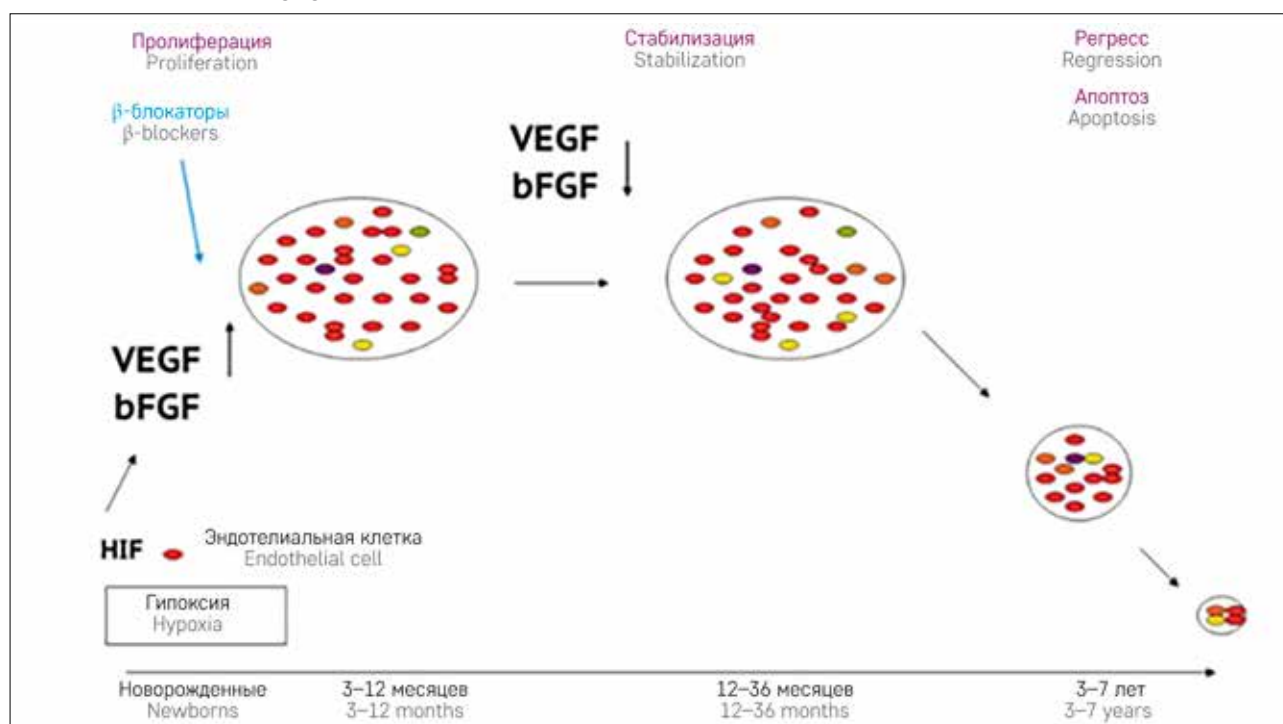
NO воздействует на первичную молекулярную мишень – растворимую гуанилилциклазу. Продукт (фосфорилированная протеинкиназа) вызывает расслабление гладких мышц сосудов путем фосфорилирования (и инактивации) киназы легких цепей миозина. ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

**Figure 3****Cellular mechanisms of action of NO [39]**

Nitrogen monoxide (NO) accesses the primary molecular target – soluble guanylyl cyclase. The product (phosphorylated protein kinase) causes vascular smooth muscle relaxation by phosphorylating (and inactivating) myosin light chain kinase. GTP – guanosine triphosphate. cGMP – cyclic guanosine monophosphate

**Рисунок 4****Действие β-блокаторов на ангиогенез при ИГ [37]****Figure 4**

Effect of β-blockers on angiogenesis in IH [37]



за счет снижения выработки монооксида азота [39] (рисунк 5).

Кроме того, PP подавляет VEGF-индуцированное фосфорилирование рецептора VEGFR2, приводя таким образом к ингибированию сигнального пути ERK, задействованного в процессах ангиогенеза (рисунк 6) [40].

Немаловажную роль играет также блокирование формирования сосудистых трубочек и секреции матричных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) опухолевыми клетками и ИЛ-6 (проангиогенный цитокин) [41] и в целом неоваскулогенеза за счет блокирование Raf/MAPK-пути (рисунк 7). В эксперименте Thaivalappil и соавт. на модели сосудистой опухоли с использованием клеток эндотелиомы было показано, что ингибирование матричных металлопротеиназ блокирует рост опухоли [42].

III. Индукция апоптоза. В периоде роста (пролиферации) опухоли процессы апоптоза заторможены. Уменьшение концентрации VEGF приводит к ингибированию пролиферации эндотелиальных и мезенхимальных клеток с последующим их апоптозом [43]. Необходимо отметить, что данный феномен больше связан с воздействием на  $\beta_2$ -адренорецепторы, так как селективные  $\beta$ -адреноблокаторы в меньшей степени способствуют апоптозу.

Еще одним возможным механизмом действия PP служит ингибирование ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к торможению пролиферации незрелых эндотелиальных клеток, «переключая» стадию развития гемангиомы с пролиферативной в инволютивную [44].

Благодаря длительному применению в кардиологии профиль безопасности и побочные эффекты

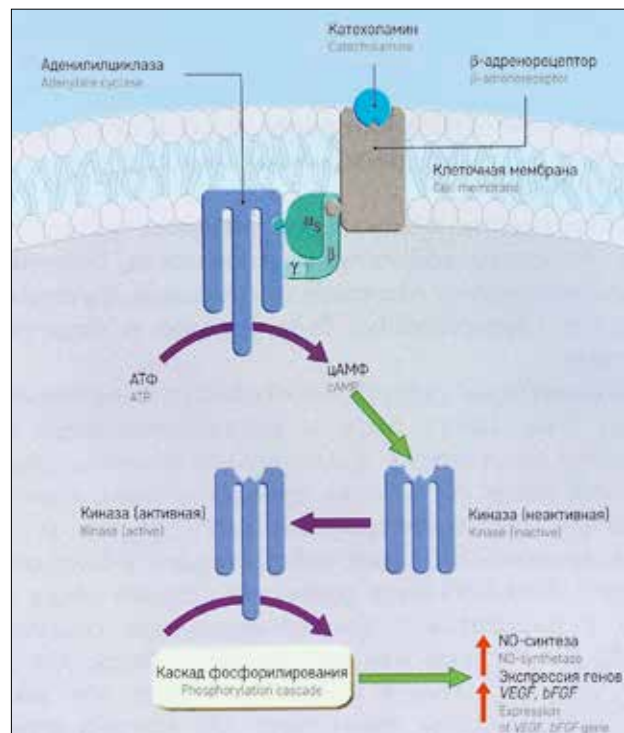
Рисунок 5

Клеточные механизмы действия антагонистов  $\beta$ -адренорецепторов [39]

Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов ведет к активации аденилциклазы и повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Этот процесс ингибируют антагонисты  $\beta$ -адренорецепторов. АТФ – аденозинтрифосфат

Figure 5

Cellular mechanisms of action of  $\beta$ -adrenergic receptor antagonists [39]. ATP – adenosine triphosphate  
The stimulation of  $\beta$ -adrenergic receptors results in adenylyl cyclase activation and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) elevation. This process is inhibited by  $\beta$ -adrenergic receptor antagonists. ATP – adenosine triphosphate



PP хорошо известны и документированы [26, 28, 29].

Метаанализ публикаций [45–47] показал достоверную эффективность PP (при всех видах локализаций), а также хорошую переносимость и относительную редкость побочных эффектов по сравнению с другими препаратами и методами лечения (преднизолон, винкристин, лазер). Выделяют дозозависимые и дозозависимые эффекты.

К дозозависимым эффектам относят:

- гиперреактивность бронхов (бронхоспазм);
- желудочно-кишечные расстройства: гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея. Чаще всего данные побочные эффекты наблюдаются при дозе 3 мг/кг/сут.

Дозозависимые эффекты:

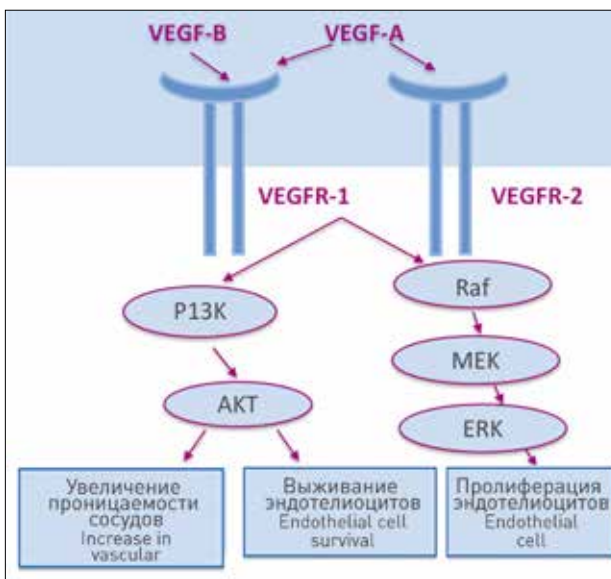
- холодные конечности;
- снижение диастолического давления, приводящее к асимптоматической гипотензии;
- риск развития гипогликемии в неонатальном периоде и при голодании;
- нарушения ритма (брадикардия, АВ-блокады);
- гиперкалиемия при гигантских ИГ в результате лизиса опухоли;

Рисунок 6

Сигнальный путь ERK

Figure 6

ERK signal path



– тревожный сон/нарушение сна (ночные пробуждения). Данный побочный эффект наблюдается в связи с липофильностью молекулы и ее проникновением через гематоэнцефалический барьер;

– сыпь.

К числу наиболее распространенных побочных эффектов препарата, по данным В.А. Drolet и соавт. [28], относятся нарушение сна (3,7%), асимптоматическая артериальная гипотензия (2,8%), периферическая вазоконстрикция (2,2%), брадикардия, гипогликемия (0,9%), а также бронхоспазм, кожная сыпь и диарея [27, 28]. Снижение частоты сердечных сокращений и диастолического давления наблюдается в первые часы приема PP. Существует ряд противопоказаний к назначению данного препарата (таблица 2) [48].

Практически все перечисленные противопоказания редко встречаются у детей до 1 года.

Особо необходимо отметить про терапию  $\beta$ -адреноблокаторами при РНАСЕ-синдроме. Очень мало данных по применению PP при данном синдроме. Назначая этот препарат, надо помнить о высоком риске снижения перфузии в сосудах головного мозга при условии наличия серьезных цереброваскулярных аномалий, сопровождающихся снижением кровотока или значимым стенозом сосудов, что еще больше может усугубить ишемию. Кроме того, наличие серьезных мальформаций магистральных артерий при данном синдроме также может быть причиной отказа от назначения препарата. Решение о терапии должно быть принято коллегиально с обязательным участием кардиолога.

Достиженные успехи в лечении гемангиом позволяют рекомендовать применение PP в качестве



Рисунок 7

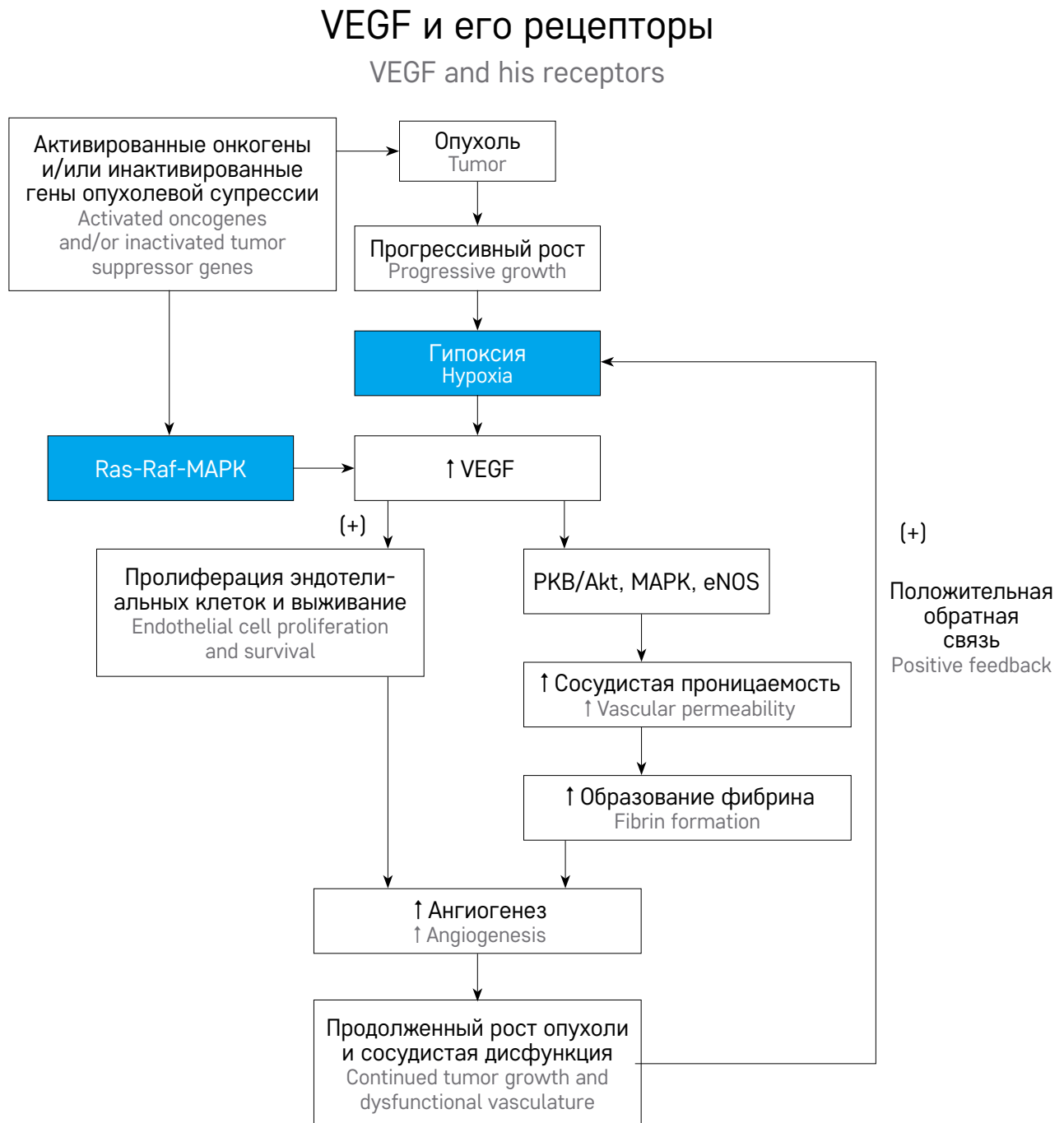
Триггерный механизм патологического ангиогенеза

Триггерный механизм патологического ангиогенеза: инактивация генов опухолевой супрессии/активация онкогенов в ответ на гипоксию

Figure 7

The triggering mechanism of pathological angiogenesis

The triggering mechanism of pathological angiogenesis: inactivated tumor suppressor genes/activated oncogenes versus hypoxia



терапии первой линии при лечении ИГ (Европейские рекомендации, 2015 г.) [49].

Стандартная доза РР, применяемая для лечения ИГ, составляет 2–3 мг/кг/сут, разделенная на 3 приема с интервалом не менее 6 ч. В одном из исследований 2015 г. С. Léauté-Labrèze и соавт. наибольшую эффективность показала доза 3 мг/кг/сут [50]. Целевая доза достигается посте-

пенной эскалацией стартовой, которая составляет 0,5–1 мг/кг/сут. Препарат должен быть назначен в фазе пролиферации для быстрого прекращения роста опухоли и предотвращения потенциальных осложнений со стороны ИГ, которые могут наблюдаться. Перед началом терапии необходимы физикальное обследование и прицельный сбор анамнеза на предмет патологии сердечно-сосудистой и дыха-

тельной систем, а также проведение таких рутинных исследований, как общий и биохимический анализы крови, электрокардиография, холтеровское мониторирование, эхокардиография. В целях предотвращения эпизодов гипогликемии необходимо помнить о недопустимости голодания и необходимости прекращения приема препарата в случае интеркуррентных заболеваний, особенно сопровождающихся нарушениями приема пищи [51, 52]. Продолжительность терапии неизвестна. По литературным данным, варьирует от 3 до 12 мес. Во многом длительность зависит от размеров и типа ИГ (поверхностная или глубокая). Именно она будет определять длительность пролиферативного процесса и, соответственно, продолжительность терапии. В настоящее время рекомендуемый минимальный курс терапии должен составлять не менее 6 мес [1]. В самых благоприятных ситуациях 6 мес достаточно для полного разрешения ИГ. Сокращение размеров опухоли более чем на 50%, по данным разных авторов, наблюдается в 80–100% случаев [53–56]. Скорость ответа на терапию РР по полученным данным варьировала в широких пределах: от начала приема препарата до появления видимых признаков регресса опухоли проходило от 24 ч до 6 нед [57, 58]. Объективная оценка ответа на терапию возможна через 2 мес. Предпочтительной является постепенная (в течение 2–3 нед) отмена препарата, так как резкое прекращение приема в 12–17% случаев может вызывать рецидив заболевания разной степени выраженности: от незначительного усиления окраски до «рикошетного» роста опухоли [59, 60].

**Таблица 2**  
Противопоказания к назначению РР

**Table 2**  
Contraindications for prescription of propranolol

Недоношенные, у которых скорректированный возраст меньше 35 дней Preterm infants whose correlated age is less than 35 days
Новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании, матери которых получают лекарственные препараты, не совместимые с РР Newborns who are breastfed and whose mother receives medications that are not compatible with propranolol
Астма или бронхоспазм в анамнезе Anamnesis of asthma or bronchospasm
Атриовентрикулярная блокада II–III степени/нарушения работы синусового узла (включая синоаурикулярную блокаду), синусовая брадикардия Grade II–III atrioventricular block/sinus node disorders (including sinoauricular block), sinus bradycardia
Феномен Рейно и другие нарушения периферического кровообращения Raynaud's phenomenon and other peripheral circulatory disorders
Предрасположенность к гипогликемии Predisposition to hypoglycemia
Кардиогенный шок Cardiogenic shock
Сердечная недостаточность Heart failure
Артериальная гипотензия Arterial hypotension
Феохромоцитома Pheochromocytoma

Такая ситуация возможна при условии прекращения лечения в период продолжающегося роста опухоли, т. е. до возраста 1 года. Если опухоль гигантская, с массивным подкожным компонентом, завершение лечения в возрасте 18 месяцев также может привести к рецидиву заболевания. Несмотря на высокую, практически 100%, эффективность терапии РР, описаны очень редкие случаи резистентности к проводимому лечению. По данным французских авторов, 0,45–0,9% пациентов резистентны к терапии [61]. Под резистентностью подразумевают продолжающийся рост опухоли либо стабильность объема при проведении терапии РР в дозе 3 мг/кг/сут на протяжении 5 нед. Обычно речь идет о резистентности при проведении терапии в дозе 2 мг/кг/сут. Резистентность преодолелась увеличением дозы от 3 до 4 мг/кг/сут [21].

В настоящее время также широко обсуждается терапия другими  $\beta$ -блокаторами, в частности селективным  $\beta_1$ -адреноблокатором атенололом. Этот препарат имеет лучший профиль безопасности, нежели неселективные  $\beta$ -блокаторы, так как нет воздействия на  $\beta_2$ -адренорецепторы, что «снимает» их влияние на легкие, поджелудочную железу, снижая риски гипогликемии и бронхоспазма. Кроме того, атенолол в отличие от РР является водорастворимым препаратом и, соответственно, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает влияние на центральную нервную систему. А более продленное время полувыведения делает возможным применение препарата 1 раз в сутки. Ряд исследований (ретроспективных, проспективных) показали высокую, сопоставимую с РР, эффективность атенолола, а также хорошую переносимость [62, 63]. Терапия данным препаратом может быть рекомендована при наличии противопоказаний или плохой переносимости РР, однако необходимо отметить, что до настоящего времени проводятся рандомизированные исследования для окончательного подтверждения сопоставимой эффективности неселективных и селективных  $\beta$ -адреноблокаторов.

Такие же исследования проводятся для изучения эффективности и безопасности применения топических форм  $\beta$ -адреноблокаторов (тимолол) [64]. Был проведен метаанализ, включающий 691 пациента, который показал высокую эффективность (91%) и безопасность при применении 0,5% геля тимолола при лечении ИГ [65]. Необходимы дальнейшие исследования для определения дозы препарата, кратности его нанесения, а также определения показаний: при каких формах, локализациях, распространенности ИГ может быть рекомендована терапия топическими  $\beta$ -адреноблокаторами.

К сожалению, несмотря на доказанную эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов, исторически сложившаяся концепция лечения ИГ ГКС, интерфероном,

хирургическими методами, лазером, остается до настоящего времени базисной и широко применяется вопреки известной токсичности и относительной эффективности.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

Khachatryan L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

## Литература

1. Léauté-Labrèze C., Haper J.I., Hoeger P.H. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 390 (10089): 85–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0
2. Wassef M., Vanwijk R., Clapuyt P., Boon L., Magalon G. Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51 (4–5): 263–81.
3. 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): 360–7.
4. Chiller K.G., Passaro D., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138 (12): 1567–76.
5. Baselga E., Roe E., Coulie J., Munoz F.Z., Boon L.M., McCuaig C., et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol* 2016; 152 (11): 1239–43.
6. Bauland C.G., Lüning T.H., Smit J.M., Zeebregts C.J., Spauwen P.H.M. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127 (4): 1643–8.
7. Rahbar R., Nicollas R., Roger G., Triglia J.-M., Garabedian E.-N., McGill T.J., et al. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope* 2004; 114 (11): 1880–91.
8. Badi A.N., Kerschner J.E., North P.E., Drolet B.A., Messner A., Perkins J.A. Histopathologic and immunophenotypic profile of subglottic hemangioma: multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73 (9): 1187–91.
9. Haggstrom A.N., Garson M.C., Baselga E., Chamlin S.L., Frieden I.J., Holland K., et al. Risk for PHACE syndrome in infant with large facial hemangioma. *Pediatrics* 2010; 126: 418–26.
10. Christison-Lagay E.R., Burrows P.E., Alomari A., Dubois J., Kozakewich H.P., Lane T.S., et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42 (1): 62–7; discussion 67–68.
11. Kulungowski A.M., Alomari A.I., Chawla A., Christison-Lagay E.R., Fishman S.J. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 165–70.
12. Huang S.A., Tu H.M., Harney J.W., Venihaki M., Butte A.J., Kozakewich H.P., Fishman S.J., Larsen P.R. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 185–9.
13. Levy A.D., Abbott R.M., Rohrmann C.A., Frazier A.A., Kende A. Gastrointestinal hemangiomas: imaging finding with pathologic correlation in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177 (5): 1073–81.
14. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019; 143 (1): e20183475.
15. Dubois J., Milot J., Jaeger B.I., McCuaig C., Rousseau E., Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 614–9.
16. Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 882–7.
17. Léauté-Labrèze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile hemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25 (11): 1245–53.
18. Frieden I.J., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Mancini A.J., Friedlander S.F., Boon L., et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7–9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 2005; 22 (5): 383–406.
19. Katz H.P., Askin J. Multiple hemangiomas with thrombopenia. An unusual case with comments on steroid therapy. *Am J Dis Child* 1968; 115 (3): 351–7.
20. Fuchsmann C., Quintal M.-C., Giguere C., Ayari-Khalfallah S., Guibaud L., Powell J., et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137 (5): 471–8.
21. Peshechodova E. Prise en charge de l'hémangiome infantile. These pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2015. P. 19.
22. Barrio V.R., Drolet B.A. Treatment of hemangiomas of infancy. *Dermatol Ther* 2005; 18 (2): 151–9.
23. Holland K.E., Drolet B.A. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57 (5): 1069–83.
24. Enjolras O., Brevière G., Roger G., Tovi M., Pellegrino B., Varotti E., et al. Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr* 2004; 11 (2): 99–107.
25. 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. *Br J Plast Surg* 2003; 56 (4): 317–27.
26. Fette A. Propranolol in use for treatment of complex infant hemangiomas: literature review regarding current guidelines for preassessment and standards of care before initiation of therapy. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 850193.
27. Starkey E., Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011; 96 (9): 890–3.
28. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A., 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): 128–40.
29. Léauté-Labrèze C., de la Roque E.D., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J.-B., Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2649–51.
30. Sans V., de la Roque E.D., Berge J., Grenier N., Boralevi F., Mazereeuw-Hautier J., et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009; 124 (3): e423–31.
31. 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 Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32 (4): 213–21.
32. Hogeling M., Adams S., Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128 (2): e259–66.
33. Izadpanah A., Izadpanah A., Kanevsky J., Belzile E., Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131 (3): 601–13.
34. Marqueling A.L., Oza V., Frieden I.J., Puttgen K.B. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a sys-

- tematic review. *Pediatr Dermatol* 2013; 30 (2): 182–91.
35. Peridis S., Pilgrim G., Athanasopoulos I., Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75 (4): 455–60.
  36. Spiteri Cornish K., Reddy A.R. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma – a systematic review. *Eye (Lond)* 2011; 25 (10): 1277–83.
  37. Léauté-Labrèze C., Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Vénéréol* 2008; 135 (12): 860–2.
  38. Dai Y., Hou F., Buckmiller L., Fan C.Y., Saad A., Suen J., et al. Decreased eNOS protein expression in involuting and propranolol-treated hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138 (2): 177–82.
  39. Page C.P., Cyrtis M.J., Walker M., Hoffman B.B. Integrated Pharmacology. 3th Ed. 2012. Pp. 422–423.
  40. Lamy S., Lachambre M.P., Lord-Dufour S., Béliveau R. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2010; 53 (5–6): 200–8.
  41. Greenberger S., Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *COLD Spring Harb Perspect Med* 2011; 1 (1): a006460. DOI: 10.1101/cshperspect.a006460
  42. Thaivalappil S., Bauman N., Saieg A., Movius E., Brown K.J., Preciado D. Propranolol-mediated attenuation of MMP-9 excretion in infants with hemangiomas. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139 (10): 1026–31.
  43. Wrobel L.J., Boehncke W.-H., Le Gal F.-A. Bêtabloquants: un nouveau traitement dermatologique? *Rev Med Suisse* 2018; 14: 670–5.
  44. Blei F. Medical management of vascular anomalies. *Facial Plast Surg* 2012; 28 (6): 575–83.
  45. Lou Y., Peng W., Cao Y., Cao D., Xie J., Li H. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78 (1): 33–57.
  46. Malik M.A., Menon P., Rao K.L.N., Samujh R. Effect of propranolol vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *J Pediatr Surg* 2013; 48 (12): 2453–9.
  47. Marqueling A.L., Oza V., Frieden I.J., Puttgen K. B. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013; 30 (2): 182–91.
  48. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Atti M.C.D., et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174 (7): 855–65.
  49. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174 (7): 855–65.
  50. Léauté Labrèze C., Hoeger P., Mazer-euw-Hautier J., Guibaud L., Baselga E., Posiunas G., et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372 (8): 735–46.
  51. Drolet B.A., Frommlet P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A., 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): 128–40.
  52. Biesbroeck L., Brandling-Bennett H.A. Propranolol for infantile haemangiomas: brief review of report of a consensus conference. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99 (3): 95–7.
  53. Bertrand J., McCuaig C., Dubois J., Hatami A., Ondrejchak S., Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28 (6): 649–54.
  54. Price C.J., Lattouf C., Baum B., McLeod M., Schachner L.A., Duarte A.M., et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol* 2011; 147 (12): 1371–6.
  55. Talaat A.A., Elbasiouny M.S., Elgendy D.S., Elwakil T.F. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (4): 707–14.
  56. Zaher H., Rasheed H., Hegazy R.A., Hegazy R.A., Abdelhalim D.M., Gawdat H.I. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (4): 558–63.
  57. Peridis S., Pilgrim G., Athanasopoulos I., Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75 (4): 455–60.
  58. Spiteri Cornish K., Reddy A.R. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma—a systematic review. *Eye (Lond)* 2011; 25 (10): 1277–83.
  59. 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 Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32 (4): 213–21.
  60. Starkey E., Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011; 96 (9): 890–3.
  61. Caussé S., Aubert H., Saint-Jean M., Puzenat E., Bursztejn A.-C., Eschard C., et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol* 2013; 169 (1): 125–9.
  62. Bayrat C.B., Tamburro J.L., Vidi-mos A.T., Wang L., Golden A.B. Atenolol versus propranolol for treatment of infantile hemangiomas During the proliferative phase: A Retrospective Noninferiority Study. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 413–21.
  63. Alexopoulos A., Thanopoulou I., Dakoutrou M., Georgiadou E., Chrousos G.P., Kakoutou T. Atenolol treatment for severe infantile hemangiomas: a single-centre prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 (3): e117–9. DOI: 10.1111/jdv.14590
  64. Chan H., McKay C., Adams S., Wargon O. RCT of timolol maleate gel superficial infantile hemangiomas in 5-to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013; 131: e1739–47.
  65. 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 Derm Venereol* 2017; 97: 1167–71.