

## Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России

Н.П. Котлукова<sup>1, 2</sup>, Т.С. Бельшева<sup>3</sup>, Л.И. Шап<sup>4, 5</sup>, В.А. Фоченкова<sup>5</sup>, Э.Д. Чавпецова<sup>6</sup>, М.Б. Белогурова<sup>7</sup>, Ю.К. Тошина<sup>7</sup>, Ю.В. Диникина<sup>7</sup>, И.Н. Нурмеев<sup>8, 9</sup>, А.С. Серегин<sup>10, 11</sup>, А.А. Мыльников<sup>12</sup>, И.А. Мыльников<sup>12</sup>, С.М. Сокурова<sup>13</sup>, О.А. Монахова<sup>13</sup>, А.А. Ивченко<sup>14</sup>, Л.В. Живова<sup>15</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Бахляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28;

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

<sup>6</sup>СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, 420138, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

<sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

<sup>11</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина»; Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;

<sup>12</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>13</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123242, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15;

<sup>14</sup>ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;

<sup>15</sup>ГБУ «Ростовская областная клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170

**Контактные данные:** Наталья Павловна Котлукова natali130@yandex.ru

**Введение.** Инфантильные гемангиомы (ИГ) — наиболее часто встречающиеся доброкачественные сосудистые новообразования детей первого года жизни и являющиеся междисциплинарной проблемой врачей-неонатологов, педиатров, детских кардиологов, онкологов, детских хирургов, дерматологов. В зависимости от возраста ребенка, фазы патологического процесса, размера и локализации ИГ тактика ведения таких детей может быть консервативной (медикаментозная терапия) или инвазивной (лазерная терапия, хирургические методы). Для коррекции и минимизации остаточных явлений в результате самопроизвольной инволюции и после завершения медикаментозного лечения хорошо себя зарекомендовала лазеротерапия импульсным лазером на красителе.

**Цель настоящей работы** — провести анализ опыта применения препарата Гемангиол® (раствор для перорального приема) для лечения детей с ИГ, полученного в 10 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 6 городов России.

**Материалы и методы.** Лечение препаратом Гемангиол® проводилось в 6 городах России на базе 10 ЛПУ (ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Бахляевой ДЗМ, НИИ ДОИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва), ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, ГБУЗ КННЦСВМП(о) (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), ГБУ РОКБ (г. Ростов-на-Дону), ГБУЗ «КДКБ» (г. Ставрополь), ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (г. Самара), ГАУЗ ДРКБ Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань)) в отделениях детской кардиологии, хирургии, онкологии, педиатрии с января 2020 г. по декабрь 2021 г. Терапию препаратом Гемангиол® получали 49 детей с ИГ не менее 3 мес. До начала лечения пациентам измерялись частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление, выполнялись общий и биохимический анализы крови, проводились электрокардиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) ИГ. По показаниям выполнялись УЗИ печени и щитовидной железы с определением параметров тиреоидного статуса. До старта терапии и в ходе динамического наблюдения на фоне лечения выполнялась фотодокументация. При отсутствии противопоказаний к лечению назначался Гемангиол®. В течение 6-месячного курса лечения препаратом Гемангиол® оценивалась его эффективность по результатам клинического осмотра и на основании фотографий. Контролировалось появление возможных нежелательных реакций (НР).

**Результаты.** У 33 (67,3 %) детей с ИГ терапия препаратом Гемангиол® была завершена в течение 6 мес. Эффект от лечения в виде выраженного регресса сосудистого образования достигнут у 25 (75,8 %) из 33 пациентов. У 16 (32,7 %) из 49 детей лечение препаратом Гемангиол® было продолжено свыше 6 мес. Первые симптомы улучшения отмечались от 2-го до 10-го дня от начала приема препарата Гемангиол® у 45 пациентов, что составило 91,8 %. Ребаунд-синдром (рецидив ИГ) выявлен у 2 (6,0 %) из

33 детей, завершивших терапию. НР транзиторного характера (урезание ЧСС, повышенная возбудимость, вялость) на фоне терапии препаратом Гемангиол® отмечались у 8 (16,3 %) детей. Длительность терапии препаратом Гемангиол® зависела от распространенности, глубины поражения ИГ, а также от наличия недоношенности у ребенка с ИГ ( $r = 0,533$ ,  $p < 0,05$ ). Успешное лазерное лечение импульсным лазером на красителе после завершения системной терапии Гемангиолом® прошли 5 детей в НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Заключение.** Результаты применения препарата Гемангиол® в качестве современного средства системной фармакотерапии ИГ в 10 ЛПУ 6 городов России продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** инфантильная гемангиома, клинические рекомендации, пропранолол, лечение,  $\beta$ -блокатор, Гемангиол®, лазерное лечение

**Для цитирования:** Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Шац Л.И., Фоченкова В.А., Чавпецова Э.Д., Белогузова М.Б., Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Нурмеев И.Н., Серегин А.С., Мыльников А.А., Мыльников И.А., Сокурова С.М., Монахова О.А., Ивченко А.А., Живова Л.В. Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):22–8.

#### Информация об авторах

Н.П. Котлукова: д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель Центра компетенций по лечению младенческих гемангиом ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, e-mail: natali130@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6776-2614>

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

Л.И. Шац: врач-детский онколог, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, врач-детский онколог, гематолог СПб КНПЦСВМП(о); e-mail: mila.shats@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0332-0133>

В.А. Фоченкова: врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: valeria.fochenkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5268-8789>

М.Б. Белогузова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

Э.Д. Чавпецова: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии ГКБ № 31, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru

Ю.К. Тошина: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова; e-mail: yuliyatoshina@ya.ru

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиоиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

И.Н. Нурмеев: д.м.н., ассистент кафедры детской хирургии КазГМУ, врач-детский сосудистый хирург, хирург ДРКБ,

e-mail: ildar.nurmeev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1023-1158>

А.С. Серегин: к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста СамГМУ, врач-детский челюстно-лицевой хирург, детский стоматолог, заведующий отделением СОКБ им. В.Д. Середавина, e-mail: as.seregin@sokb.ru

А.А. Мыльников: к.м.н., врач-детский хирург РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: angio.doctor@mail.ru

И.А. Мыльников: врач-ординатор РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ioann@yandex.ru

С.М. Сокурова: врач-неонатолог, педиатр отделения патологии новорожденных и детей грудного возраста ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, e-mail: lana.sokurova@bk.ru

О.А. Монахова: врач-неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных и детей грудного возраста ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, главный внештатный специалист неонатолог СЗАО г. Москвы, e-mail: oksanamon@mail.ru

А.А. Ивченко: к.м.н., врач-детский челюстно-лицевой хирург хирургического отделения № 1 КДКБ, e-mail: ivchenkoanna1978@gmail.com

Л.В. Живова: врач-детский кардиолог кардиохирургического отделения № 1 для детей РОКБ, главный внештатный детский специалист кардиолог Минздрава Ростовской области, e-mail: Arp64@mail.ru

#### Вклад авторов

Н.П. Котлукова, Т.С. Бельшева: разработка концепции и дизайна статьи, обзор литературы по теме статьи, анализ и интерпретация клинических и инструментальных данных, написание статьи, подготовка списка литературы, составление резюме, окончательное одобрение рукописи

Л.И. Шац, В.А. Фоченкова, Э.Д. Чавпецова, М.Б. Белогузова, Ю.К. Тошина, Ю.В. Диникина, И.Н. Нурмеев, А.С. Серегин, А.А. Мыльников, И.А. Мыльников, С.М. Сокурова, О.А. Монахова, А.А. Ивченко, Л.В. Живова: сбор клинических и инструментальных данных

## Possibilities of medical treatment of infantile hemangiomas in Russia

N.P. Kotlukova<sup>1, 2</sup>, T.S. Belysheva<sup>3</sup>, L.I. Shats<sup>4, 5</sup>, V.A. Fochenkova<sup>5</sup>, E.D. Chavpetsova<sup>6</sup>, M.B. Belogurova<sup>7</sup>, Yu.K. Toshina<sup>7</sup>, Yu.V. Dinikina<sup>7</sup>, I.N. Nurmeev<sup>8, 9</sup>, A.S. Seregin<sup>10, 11</sup>, A.A. Mylnikov<sup>12</sup>, I.A. Mylnikov<sup>12</sup>, S.M. Sokurova<sup>13</sup>, O.A. Monakhova<sup>13</sup>, A.A. Ivchenko<sup>14</sup>, L.V. Zhivova<sup>15</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; <sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyeva of Moscow City Health Department; 28 Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <sup>4</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia; <sup>5</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; <sup>6</sup>City Clinical Hospital No 31; 3 Prosp. Dinamo, S.-Petersburg, 197110, Russia; <sup>7</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; <sup>8</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <sup>9</sup>Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia; <sup>10</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; <sup>11</sup>Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159 Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; <sup>12</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; <sup>13</sup>Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department; 15 Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123242, Russia;

<sup>14</sup>Stavropol Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <sup>15</sup>Rostov Regional Clinical Hospital; 170 Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

**Introduction.** Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumor of children of the first year and are an interdisciplinary problem of neonatologists, pediatricians, pediatric cardiologists, oncologists, pediatric surgeons, dermatologists. Depending on the age of child, phase of pathological process, size, and localization of the IH, the management tactics of such children can be conservative (pharmaceuticals therapy) or invasive (laser therapy, surgical methods). Laser therapy with a pulsed dye laser has proven itself well to correct and minimize residual phenomena because of spontaneous involution and after the completion of pharmaceuticals treatment.

**The purpose of the study** is to analyze the experience of using Hemangiol® (oral solution) for the treatment of children with IH, obtained in 10 medical hospitals in 6 cities of Russia.

**Materials and methods.** Treatment with Hemangiol® was carried out in 6 cities of Russia on the basis of 10 medical hospitals (Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of Moscow City Health Department, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow), Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow), Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) (S.-Petersburg), Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg), Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don), Stavropol Regional Children's Clinical Hospital (Stavropol), Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan) in the Departments of Pediatric Cardiology, Surgery, Oncology, Pediatrics from January 2020 to December 2021. Therapy with Hemangiol® was received by 49 children with IH for at least 3 months. Before the start of treatment, the patients' heart rate and blood pressure were measured, general and biochemical blood tests were performed, electrocardiography and ultrasound IH were performed. According to the indications, ultrasound of the liver and thyroid gland was performed to determine the parameters of the thyroid status. Before the start of therapy and during dynamic observation, photo documentation was performed against the background of treatment. In the absence of contraindications to treatment, Hemangiol® was prescribed. During a six-month course of treatment with Hemangiol®, effectiveness was evaluated based on the results of a clinical examination and based on photographs. The appearance of possible adverse reactions was monitored.

**Results.** In 33 (67.3 %) children with IH, therapy with Hemangiol® was completed within 6 months. The effect of treatment in the form of a pronounced regression of vascular tumor was achieved in 25 (75.8 %) of 33 patients. In 16 (32.7 %) of 49 children, treatment with Hemangiol® was continued for more than 6 months. The first symptoms of improvement were observed from the second to 10 days after the start of Hemangiol® therapy in 45 patients, which was (91.8 %). Rebound syndrome (recurrence of IH) was detected in 2 (6.0 %) of 33 children who completed therapy. Transit adverse reactions (decreased heart rate, increased excitability, lethargy) on therapy of Hemangiol® were observed in 8 (16.3 %) children. The duration of therapy with Hemangiol® depended on the prevalence, the depth of the IH lesion, as well as on the presence of prematurity in a child with IH ( $r = 0.533$ ,  $p < 0.05$ ). Successful laser treatment with a pulsed laser on a dye after the completion of systemic Hemangiol® therapy, were on 5 children of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia.

**Conclusion.** The results of the using of Hemangiol® as a modern means of systemic pharmacotherapy of IH therapy in 10 medical hospitals in 6 cities of Russia have demonstrated its high efficiency and safety.

**Key words:** infantile hemangioma, clinical guidelines, propranolol, treatment,  $\beta$ -blocker, Hemangiol®, laser treatment

**For citation:** Kotlukova N.P., Belysheva T.S., Shats L.I., Fochenkova V.A., Chavpetsova E.D., Belogurova M.B., Toshina Yu.K., Dinikina Yu.V., Nurmeev I.N., Seregin A.S., Mylnikov A.A., Mylnikov I.A., Sokurova S.M., Monakhova O.A., Ivchenko A.A., Zhivova L.V. Possibilities of medical treatment of infantile hemangiomas in Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):22–8.

#### Information about the authors

N.P. Kotlukova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolina at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Competence Center for the Treatment of Infantile Hemangiomas of the Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of Moscow City Health Department, e-mail: natali130@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6776-2614>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN code 2645-4049

L.I. Shats: Pediatric Oncologist, Assistant of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncologist, Hematologist of Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: mila.shats@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0332-0133>

V.A. Fochenkova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: valeria.fochenkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5268-8789>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

E.D. Chavpetsova: Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology of the City Clinical Hospital No. 31, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru

Yu.K. Toshina: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuliyatoshina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

I.N. Nurmeev: Dr. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery at Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Pediatric Vascular Surgeon, Surgeon of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, e-mail: ildar.nurmeev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1023-1158>

A.S. Seregin: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry of Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Pediatric Maxillofacial Surgeon, Pediatric Dentist, Head of the Department of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; e-mail: as.seregin@sokb.ru

A.A. Mylnikov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: angio.doctor@mail.ru

I.A. Mylnikov: Resident Doctor at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: loann@yandex.ru

S.M. Sokurova: Neonatologist, Pediatrician of the Department of Pathology of Newborns and Infants at Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department, e-mail: lana.sokurova@bk.ru

O.A. Monakhova: Neonatologist, Head of the Department of Pathology of Newborns and Infants at Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department, Chief Freelance Specialist Neonatologist of North-West Administrative District of Moscow, e-mail: oksanamon@mail.ru

A.A. Ivchenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Maxillofacial Surgeon of the Surgical Department No. 1 of the Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: ivchenkoanna1978@gmail.com

L.V. Zhivova: Pediatric Cardiologist of the Cardiac Surgery Department No. 1 for Children of Rostov Regional Clinical Hospital, Chief Freelance Pediatric Cardiologist of the Ministry of Health of the Rostov Region, e-mail: Arp64@mail.ru

#### Authors' contribution

N.P. Kotlukova, T.S. Belysheva: development of the concept and design of the article, review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of clinical and instrumental data, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume final approval of the manuscript

L.I. Shats, V.A. Fochenkova, E.D. Chavpetsova, M.B. Belogurova, Yu.K. Toshina, Yu.V. Dinikina, I.N. Nurmeev, A.S. Seregin, A.A. Mylnikov, I.A. Mylnikov, S.M. Sokurova, O.A. Monakhova, A.A. Ivchenko, L.V. Zhivova: collection of clinical and instrumental data

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

## Введение

Инфантильные (младенческие) гемангиомы (ИГ), представляющие собой доброкачественные сосудистые новообразования, диагностируются у 5–10 % младенцев [1] и являются междисциплинарной проблемой, находясь на стыке разных специальностей: неонатологии, педиатрии, детской кардиологии, онкологии, детской хирургии и дерматологии. Появление первых симптомов в неонатальном периоде, недостаточность специальных знаний у специалистов, подчас отсутствие единства взглядов определяют актуальность и сложность данной проблемы для специалистов разного профиля.

ИГ характеризуются разнообразием локализаций, количества, форм, глубины поражения, возможностью развития осложнений, а также четко выраженной цикличностью развития с появления первых незначительных симптомов после рождения с последующим бурным и быстрым ростом ИГ в фазу пролиферации, переходящим в фазу остановки роста и медленным спонтанным разрешением, которое может занимать годы жизни ребенка. Группу риска по развитию ИГ составляют пациенты женского пола с недоношенностью, с отягощенным по ИГ семейным анамнезом [2]. До 60 % ИГ локализуются в челюстно-лицевой области [2, 3]. При критической локализации патологического процесса на лице, в области околушных желез, параорбитальной области, в аногенитальной зоне, области гортани, пояснично-крестцовой зоне, трещащих поверхностей на коже, при осложненном течении (изъязвление, кровотечение, инфицирование), при отсутствии вовремя назначенной адекватной терапии ИГ могут представлять угрозу для жизни ребенка, а также приводить к серьезным функциональным нарушениям и косметическим дефектам. Множественные ИГ на коже, сегментарные ИГ в области лица, ИГ в пояснично-крестцовой области часто входят в состав PHACE- и LUMBAR-синдромов,

ассоциируясь с другими висцеральными и сосудистыми аномалиями (врожденные пороки сердца, мультифокальный гемангиоматоз печени, спинномозговая грыжа, гипотиреоз, аномалии сосудов головного мозга и др.), они способны стать причиной развития критических состояний (ранний инсульт, сердечная недостаточность, легочная гипертензия и др.) [2]. В 30 % случаев ИГ регрессируют без последствий, но чаще в исходе патологического процесса формируются резидуальные явления в виде фиброзно-жировых изменений, атрофических рубцов, симптома «дряблой кожи», телеангиэктазий [4]. В зависимости от возраста ребенка, фазы патологического процесса, размера и локализации ИГ тактика ведения пациента может быть различной: консервативной (медикаментозная терапия) или инвазивной (лазерная терапия, хирургические методы). Одиночные поверхностные ИГ подвергаются самопроизвольной инволюции в более короткие сроки по сравнению с глубокими ИГ и, как правило, не требуют каких-либо вмешательств. Незамедлительного лечения требуют ИГ, представляющие опасность для жизни, сопровождающиеся функциональными нарушениями, риском амблиопии, симптомами дыхательной и сердечной недостаточности, осложненные изъязвлениями и кровотечениями с риском формирования косметических дефектов [2, 3].

В связи со случайным открытием в 2008 г. в Европе эффекта неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола самым распространенным консервативным методом лечения ИГ во всем мире стала медикаментозная терапия данным препаратом. В 2014 г. в мире и в 2015 г. в России для лечения пролиферирующих ИГ, требующих системной терапии, был зарегистрирован препарат Гемангиол® (МНН: пропранолол) в форме раствора для приема внутрь. Лечение Гемангиолом® стало новым стандартом терапии ИГ как в России, так и в мире. Для коррекции остаточных явлений

в результате самопроизвольной инволюции и после завершения медикаментозного лечения применяется лазеротерапия импульсным лазером на красителе (ИЛК), что позволяет минимизировать возможные остаточные изменения в виде поверхностных телеангиэктазий и локальной эритемы. О возможностях эффективного комбинированного лечения (системная фармакотерапия + лазерное лечение) обширных осложненных ИГ различной локализации свидетельствуют данные литературы [5, 6]. По показаниям применяется хирургическое лечение, которое используется как в urgentных ситуациях, так и для удаления остаточного объема опухоли после завершения фазы инволюции [7].

Пероральный прием раствора пропранолола показан к применению в качестве первой линии системной фармакотерапии американскими и европейскими международными рекомендациями по лечению ИГ [2, 3]. На основании международного и отечественного опыта системного лечения ИГ пероральным раствором пропранолола в конце 2021 г. впервые профессиональными ассоциациями (Российская ассоциация детских хирургов, Национальное общество детских гематологов и онкологов, Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России») подготовлен и направлен на согласование в Министерство здравоохранения Российской Федерации проект клинических рекомендаций «Гемангиома инфантильная» [8]. Согласно этому документу, лекарственный препарат Гемангиол® является первой линией терапии по лечению пролиферирующих ИГ. Доза препарата назначается и корректируется с учетом массы тела ребенка. Рекомендованная начальная доза: 1 мг/кг/сут в 2 приема, терапевтическая — 3 мг/кг/сут. Интервал между 2 приемами должен составлять не менее 9 ч. Схема титрования дозы: по 1 мг/кг/сут в течение 1-й недели приема, по 2 мг/кг/сут в течение 2-й недели, с 3-й недели — по 3 мг/кг/сут [9].

В международном интервенционном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном в 65 медицинских центрах 16 стран, была доказана эффективность и безопасность препарата Гемангиол® [10]. Более чем у 90 % детей, получавших пропранолол, через 24 ч после начала лечения было отмечено изменение цвета и уменьшение напряженности ИГ. Такие симптомы, как затрудненное дыхание/одышка в случае ИГ дыхательных путей или гемодинамические нарушения, обычно уменьшались в течение первых 48 ч приема препарата. В случае расположения ИГ в области глаз произвольное открытие глаза наблюдалось через 7 дней приема пропранолола [11, 12]. Применение препарата Гемангиол® обеспечивало положительную динамику к 5-й неделе лечения у 88 % пациентов с ИГ. Динамика сохранялась в течение всего периода лечения, а к 24-й неделе полное или почти полное исчезновение ИГ наблюдалось у 60 % больных. Лечение демонстрировало впечатляющее время ответа на терапию [10].

После получения мировых доказательств эффективности и безопасности препарат Гемангиол® стал первым и единственным на сегодняшний день педиатрическим препаратом, одобренным для лечения данной патологии у маленьких детей [10]. Применение других  $\beta$ -блокаторов, попытки назначения которых также имеют место как в России, так и за рубежом, относится к терапии off-label и несет существенные правовые риски как для врача, так и для медицинской организации.

В статье «Современная системная фармакотерапия инфантильных гемангиом», опубликованной в № 1 журнала «Практика педиатра» за 2021 г., был описан первый в России опыт применения препарата Гемангиол® (МНН: пропранолол, форма выпуска — раствор для приема внутрь) («Пьер Фабр Медикамент», Франция) для лечения 55 детей с ИГ на базе отделения кардиологии ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ [13]. Постепенно лечение данным препаратом распространилось на другие регионы Российской Федерации.

**Цель настоящей работы** — анализ опыта применения препарата Гемангиол® (МНН: пропранолол, форма выпуска — раствор для перорального приема) («Пьер Фабр Медикамент», Франция) для лечения детей с ИГ, полученного в 10 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 6 городов России.

#### Материалы и методы

Лечение препаратом Гемангиол® проводилось в 6 городах России на базе 10 ЛПУ (ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, НИИ ДООиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва), ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, ГБУЗ КНПЦСВМП(о) (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), ГБУ РОКБ (г. Ростов-на-Дону), ГБУЗ «КДКБ» (г. Ставрополь), ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (г. Самара), ГАУЗ ДРКБ Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань)) в отделениях детской кардиологии, хирургии, онкологии, педиатрии с января 2020 г. по декабрь 2021 г.

Терапию препаратом Гемангиол® получали 49 детей с ИГ не менее 3 мес. Препарат назначался согласно инструкции по применению.

Возраст детей перед началом лечения в 93 % случаев ( $n = 46$ ) составил менее 5 месяцев, возраст 3 пациентов был старше 5 и не превышал 8 месяцев. Медиана возраста включенных в исследование больных составила 3,3 (0,2–7,7) мес. Таким образом, следует отметить, что 93 % детей с ИГ поступили в стадии пролиферации, когда своевременное назначение лечения способно обеспечить хороший результат. Оставшиеся 3 (7 %) ребенка начали лечение в стадии остановки роста ИГ, когда в сосудистом образовании начинаются фиброзные изменения, что существенно снижает эффективность проводимой системной фармакотерапии.

Гендерный анализ показал преобладание лиц женского пола: девочек было 34 (69,4 %), мальчиков — 15 (30,6 %), что совпадает с данными мировых популяционных исследований. Известен тот факт, что ИГ чаще наблюдаются у недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1 кг (22 %), чем у доношенных (3–5 %) [4]. Анализ гестационного возраста обследованных пациентов показал, что только 13 (26,5 %) из них были недоношенными. Анализ ИГ по распространенности показал, что очаговые ИГ встречались в 3 раза чаще, чем множественные (таблица). По глубине поражения поверхностные ИГ имели место у 19 (38,8 %) детей, глубокие ИГ — у 2 (4,1 %). Наиболее частыми у наблюдаемых пациентов были смешанные ИГ, содержащие как наружный, так и внутренний сосудистый компонент. Они были установлены у 28 (57,1 %) детей. Тридцать (61,2 %) были «нативными» пациентами, т. е. ничем не лечились до поступления в стационар, в то время как больше одной трети (38,8 %) детей имели в анамнезе неудачные попытки применения различных методов лечения — местные аппликации тимололом, близкофокусную рентгенотерапию, лазерную терапию (см. таблицу).

До начала лечения пациентам измерялись частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление, выполнялись общий и биохимический анализы крови, проводились электрокардиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) ИГ. По показаниям выполнялись УЗИ печени и щитовидной железы с определением параметров тиреоидного статуса. Обязательным элементом обследования была фотодокументация, которая выполнялась до старта терапии и затем в ходе динамического наблюдения на фоне лечения. При отсутствии противопоказаний к лечению назначался Гемангиол® по схеме согласно инструкции по применению препарата с постепенным повышением дозы от начальной до терапевтической и возможностью ее коррекции. В течение 6-месячного курса лечения препаратом Гемангиол® оценивалась его эффективность как по результатам клинического осмотра, так и по результатам выполненных фотографий. Контролировалось появление возможных нежелательных реакций (НР).

### Результаты

У 33 (67,3 %) детей с ИГ терапия препаратом Гемангиол® была завершена в течение 6 мес. Эффект от лечения в виде выраженного регресса сосудистого образования достигнут у 25 (75,8 %) из 33 пациентов, что существенно выше, чем по данным регистрационного исследования. У 16 (32,7 %) из 49 детей лечение препаратом Гемангиол® было продолжено свыше 6 мес в связи с неполной инволюцией ИГ. Первые симптомы улучшения фиксировались со 2-го до 10-го дня от начала приема препарата Гемангиол® у 45 пациентов, что составило 91,8 %. Следует отметить, что положительный эффект также наблюдался у пациентов с безуспешным предшествующим лечением альтернативными методами. Клинический эффект зависел от

Характеристика пациентов с ИГ (n = 49)

Characteristics of patients with IH (n = 49)

| Характеристики<br>Characteristics                                 | Значение<br>Significance |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Возраст пациентов при поступлении<br>Age of patients at admission |                          |
| Младше 5 месяцев<br>Under 5 months                                | 46 (93,0 %)              |
| От 5 до 8 месяцев<br>5 to 8 months                                | 3 (7,0 %)                |
| Медиана возраста, мес<br>Median age, months                       | 3,3 (0,2–7,7)            |
| Пол<br>Gender                                                     |                          |
| Женский<br>Female                                                 | 34 (69,4 %)              |
| Мужской<br>Male                                                   | 15 (30,6 %)              |
| Гестационный возраст<br>Gestational age                           |                          |
| Доношенные<br>Full-term                                           | 36 (73,5 %)              |
| Недоношенные<br>Premature                                         | 13 (26,5 %)              |
| Распространенность ИГ<br>Prevalence of IH                         |                          |
| Очаговые<br>Focal                                                 | 36 (73,5 %)              |
| Множественные<br>Multiple                                         | 13 (26,5 %)              |
| Глубина поражения ИГ<br>Depth of IH lesion                        |                          |
| Поверхностная<br>Surface                                          | 19 (38,8 %)              |
| Смешанная<br>Mixed                                                | 28 (57,1 %)              |
| Глубокая<br>Deep                                                  | 2 (4,1 %)                |
| Предшествующая терапия<br>Prior therapy                           |                          |
| Не применялась ранее<br>Not used before                           | 30 (61,2 %)              |
| Применялась<br>Applied                                            | 19 (38,8 %)              |

локализации, глубины поражения и распространенности ИГ. Он заключался в изменении цвета ИГ, который становился менее ярким, а также в уменьшении плотности, напряженности ИГ и снижении местной температуры. Ребаунд-синдром (рецидив ИГ) выявлен у 2 (6,0 %) из 33 детей, завершивших терапию. На фоне приема препарата Гемангиол® зафиксированы НР транзиторного характера у 8 (16,3 %) детей в виде умеренного урежения ЧСС, повышенной возбудимости или, напротив, вялости ребенка. Большая часть НР разрешились самостоятельно, и только в 3 из них потребовалось снижение дозы препарата Гемангиол®.

Длительность терапии препаратом Гемангиол® зависела от распространенности, глубины поражения ИГ, а также от наличия недоношенности у ребенка. Корреляционный анализ показал прямую достоверную корреляцию средней силы между сроком лечения

и недоношенностью у детей с ИГ ( $r = 0,533$ ,  $p < 0,05$ ). Согласно данным литературы, дети с недоношенностью и задержкой внутриутробного развития в анамнезе, токсикозом и/или многоводием у матери во время беременности проходили лечение пропранололом в среднем на 3,2 мес дольше, чем доношенные [13].

На базе НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 5 пациентам проводилась лазерная терапия ИЛК. Лазерное лечение начиналось после завершения системной терапии Гемангиолом®. ИГ находились в стадии выраженной инволюции, остаточных явлений. Осуществлялся индивидуальный подбор режимов лазерного воздействия: размеры пятна составляли 10 и 12 мм, уровни энергии — от 5,0 до 10 Дж/см², импульсы по продолжительности — короткие (0,45 мс), длинные (10–20 мс), длительность процедуры — от 15 до 40 мин, количество процедур — от 1 до 8. Наибольшая эффективность лазерного лечения была продемонстрирована при лечении поверхностных ИГ [5, 6].

## Заключение

Результаты применения препарата Гемангиол® в качестве современного средства системной фармакотерапии ИГ в 10 ЛПУ 6 городов России продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность. Препарат был эффективен в 75,8 % случаев у детей, завершивших лечение. Положительная динамика наблюдалась у 91,8 % уже на 2–10-й дни лечения. Транзиторные НР были легкой степени (урежение ЧСС, повышенная возбудимость, вялость) в 16,3 % наблюдений и не повлекли за собой отмены препарата. Препарат Гемангиол® является единственным зарегистрированным лекарственным средством, созданным специально для лечения ИГ у детей первого года жизни, включенным в международные клинические рекомендации и широко применяемым в 40 странах мира. В настоящее время он начал активно использоваться в России и введен в проект отечественных клинических рекомендаций.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Munden A., Butschek R., Tom W.L., Marshall J.S., Poeltler D.M., Krohne S.E., Alió A.B., Ritter M., Friedlander D.F., Catanzarite V., Mendoza A., Smith L., Friedlander M., Friedlander S.F. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):907–13. doi: 10.1111/bjd.12804.
- Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C.N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B.M., Pelletier J.L., Sandrock D., Weinberg S.T., Whelan M.A.; SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
- Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M., El Hachem M., Oranje A.P., Rubin A.T., Weibel L., Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174(7):855–65. doi: 10.1007/s00431-015-2570-0.
- 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. doi: 10.1097/PRS.0b013e318208d2ac.
- Бельшева Т.С., Котлукова Н.П., Валиев Т.Т., Константинова Н.К., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р., Газалиева Л.Р. Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(5):418–25. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2317. [Belysheva T.S., Kotlukova N.P., Valiev T.T., Konstantinova N.K., Telezhnikova N.D., Lavrova T.R., Gazalieva L.R. Results of infantile hemangioma laser therapy in children with persistent residual signs after systemic propranolol therapy: clinical cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* = *Current Pediatrics.* 2021;20(5):418–25. (In Russ.).]
- Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Константинова Н.К., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р. Междисциплинарный подход к лечению младенческих гемангиом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(3):174–82. [Kotlukova N.P., Belysheva T.S., Valiev T.T., Konstantinova N.K., Telezhnikova N.D., Lavrova T.R. Interdisciplinary approach to the treatment of infantile hemangiomas. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2021;100(3): 174–82. (In Russ.).]
- Обзор выступления в рамках II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО: «Впервые в России. Клинические рекомендации по инфантильным гемангиомам». *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* 2022;9(1):72–3. [Overview of the speech at the II Joint Congress of NODGO and RODO: “For the first time in Russia. Clinical recommendations for infantile hemangiomas”. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2022;9(1):72–3. (In Russ.).]
- Клинические рекомендации по лечению гематологических и онкологических заболеваний у детей. Национальное общество детских гематологов и онкологов. [Электронный ресурс]: <https://nodgo.org/%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8> (дата обращения 20.05.2022). [Clinical guidelines for the treatment of hematological and oncological diseases in children. National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. [Electronic resource]: <https://nodgo.org/%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8> (appeal date 20.05.2022). (In Russ.).]
- Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол®.
- Léauté-Labrèze C., Hoeger P., Mazereeuw-Hautier J., Guibaud L., Baselga E., Posiunas G., Phillips R.J., Caceres H., Lopez Gutierrez J.C., Ballona R., Friedlander S.F., Powell J., Perek D., Metz B., Barbarot S., Maruani A., Szalai Z.Z., Krol A., Boccara O., Foelster-Holst R., Febrer Bosch M.I., Su J., Buckova H., Torrello A., Cambazard F., Grantzow R., Wargon O., Wyrzykowski D., Roessler J., Bernabeu-Wittel J., Valencia A.M., Przewratil P., Glick S., Pope E., Birchall N., Benjamin L., Mancini A.J., Vabres P., Souteyrand P., Frieden I.J., Berul C.I., Mehta C.R., Prey S., Boralevi F., Morgan C.C., Heritier S., Delarue A., Voisard J.J. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372(8):735–46. doi: 10.1056/NEJMoa1404710.
- Thoumazet F., Léauté-Labrèze C., Colin J., Mortemousque B. Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):370–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300047.
- Котлукова Н.П., Константинова Н.К., Трунина И.И., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р., Гришкин А.Н., Карелина Е.В. Современная стратегия и тактика ведения детей с младенческими гемангиомами. *Практика педиатра.* 2020;4:4–12. [Kotlukova N.P., Konstantinova N.K., Trunina I.I., Telezhnikova N.D., Lavrova T.R., Grishkin A.N., Karelina E.V. Modern strategy and tactics of managing children with infantile hemangiomas. *Praktika pediatra.* = *Pediatric Practice.* 2020;4:4–12. (In Russ.).]
- Котлукова Н.П., Константинова Н.К., Трунина И.И., Тележникова Н.Д., Полетаева Е.В. Современная системная фармакотерапия младенческих гемангиом. *Практика педиатра.* 2021;1:52–6. [Kotlukova N.P., Konstantinova N.K., Trunina I.I., Telezhnikova N.D., Poletaeva E.V. Modern systemic pharmacotherapy of infantile hemangiomas. *Praktika pediatra.* = *Pediatric Practice.* 2021;1:52–6. (In Russ.).]