



## ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ/PEDIATRIC SURGERY

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2026.8.6> EDN: NICFCR**ТЕОРИЯ ЭМБОЛИЗАЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЛАДЕНЧЕСКИХ ГЕАНГИОМ: РОЛЬ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА И ГОРМОНАЛЬНОЙ ТРОПНОСТИ**

Научная статья

**Романов Д.В.<sup>1,\*</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-1052-2393;<sup>1</sup> ООО «Центр сосудистой патологии», Москва, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (farabef[at]yandex.ru)

**Аннотация**

Младенческая гемангиома (МГ) остается наиболее распространенной доброкачественной сосудистой опухолью детского возраста, этиология которой окончательно не установлена. В настоящей работе представлен анализ современных литературных данных, обосновывающих комплексную теорию патогенеза МГ, согласно которой источником опухоли являются эмболизированные клетки-предшественницы плацентарного происхождения. Особое внимание уделено роли вирусного повреждения плацентарного барьера (в частности, цитомегаловирусной инфекции) как триггерного фактора, облегчающего миграцию клеток в ткани плода. Рассматриваются молекулярные механизмы тропности клеток МГ к женским половым гормонам, объясняющие выраженное преобладание данной патологии у лиц женского пола и особенности постнатальной пролиферации опухоли.

**Ключевые слова:** младенческая гемангиома, плацентарная теория, эмболизация, цитомегаловирус, повреждение плацентарного барьера, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, гормональная тропность.

**THE THEORY OF EMBOLISATION OF PLACENTAL PROGENITOR CELLS IN THE PATHOGENESIS OF INFANTILE HAEMANGIOMAS: THE ROLE OF VIRUS-INDUCED DAMAGE TO THE PLACENTAL BARRIER AND HORMONAL TROPISM**

Research article

**Romanov D.V.<sup>1,\*</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-1052-2393;<sup>1</sup> Center for Vascular Pathology LLC, Moscow, Russian Federation

\* Corresponding author (farabef[at]yandex.ru)

**Abstract**

Infantile haemangioma (IH) remains the most common benign vascular tumour in children, the etiology of which has not yet been definitively established. This work presents an analysis of current literature data supporting a complex theory of the pathogenesis of IH, according to which the tumour originates from embolised progenitor cells of placental origin. Particular attention is paid to the role of viral damage to the placental barrier (in particular, cytomegalovirus infection) as a triggering factor facilitating cell migration into foetal tissues. The molecular mechanisms of IH cells' tropism towards female sex hormones are examined, explaining the marked predominance of this pathology in females and the characteristics of postnatal tumour proliferation.

**Keywords:** infantile haemangioma, placental theory, embolisation, cytomegalovirus, placental barrier disruption, estrogen receptors, progesterone receptors, hormonal tropism.

**Введение**

Младенческая гемангиома (МГ) является наиболее частой сосудистой опухолью раннего детского возраста, встречаясь, по данным различных исследований, у 2,8–10% новорожденных [1], [5]. Характерной особенностью МГ является стадийное течение: фаза быстрой пролиферации в первые месяцы жизни сменяется фазой стабилизации и последующей многолетней спонтанной инволюции. Несмотря на доброкачественный характер, в ряде случаев МГ приводит к функциональным нарушениям и стойким косметическим дефектам [1], [5].

Длительное время этиология МГ оставалась предметом дискуссий. В последние два десятилетия существенное развитие получила плацентарная теория происхождения МГ, согласно которой источником опухоли являются эмболизированные клетки плаценты, попадающие в кровоток плода [3], [9]. Целью настоящей работы является анализ современных данных о механизмах миграции плацентарных клеток-предшественниц, роли вирусного повреждения плацентарного барьера в этом процессе, а также обоснование гормональной тропности клеток МГ, объясняющей особенности клинического течения и половой диморфизм заболевания.

**Плацентарная теория происхождения младенческих гемангиом**

Гипотеза о плацентарном происхождении МГ впервые была выдвинута на основании обнаружения общих иммуногистохимических маркеров между тканью плаценты и эндотелием гемангиом. Наиболее значимым из них является транспортер глюкозы GLUT-1, который экспрессируется на эндотелиальных клетках МГ и микрососудах плаценты, но практически отсутствует в нормальном кожном эндотелии [3], [4], [8]. Помимо GLUT-1, ткань МГ экспрессирует и другие плацентарные маркеры, включая мерозин, FcγRII и Lewis Y антиген [4], [8], [9].



Согласно современным представлениям, источником МГ являются не трофобласты, а клетки мезенхимального ядра ворсин хориона — так называемые плацентарные мезенхимальные стволовые клетки [4], [7], [10]. Исследования Itinteang T. с соавторами продемонстрировали, что эти клетки обладают свойствами гемогенного эндотелия и способны к дифференцировке в эндотелиальные клетки, перициты и адипоциты, что объясняет как сосудистый характер опухоли, так и появление фиброзно-жировой ткани в фазе инволюции [4], [7], [10]. Важно отметить, что эндотелий пролиферирующих МГ экспрессирует примитивные маркеры (Brachyury, Tal-1, GATA-2), характерные для эмбрионального гемогенного эндотелия, что подтверждает его происхождение из ранних предшественников [10].

### **Вирусное повреждение плацентарного барьера как триггер эмболизации**

Ключевым вопросом плацентарной теории является механизм, обеспечивающий попадание клеток плаценты в фетальный кровоток. В норме плацентарный барьер эффективно предотвращает миграцию клеток, однако его повреждение может создавать условия для эмболизации.

Экспериментальные исследования Kosugi I. (2017–2019) на модели цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции плаценты показали, что вирусное поражение способно вызывать деструкцию сосудистой сети ворсин хориона [2]. Авторами было установлено, что ЦМВ инфицирует преимущественно клеточные элементы стромы ворсин — эндотелиоциты капилляров и перициты. Вирус-индуцированное повреждение эндотелия коррелировало с исчезновением капилляров и пролиферацией миофибробластов, что в конечном итоге приводило к фиброзу и нарушению сосудистого ремоделирования плаценты [2].

Можно предположить, что подобное повреждение целостности капиллярной сети ворсин хориона создает условия для пассажа клеток стромы (в том числе предполагаемых клеток-предшественниц МГ) в фетальный кровоток. Дополнительным фактором риска, подтверждающим роль нарушения плацентарного барьера, является повышенная частота МГ у детей, рожденных после инвазивных пренатальных процедур, в частности биопсии хориона [4], [8]. Механическое повреждение ворсин хориона при этой манипуляции может приводить к ятрогенной эмболизации плацентарных клеток, что клинически проявляется увеличением частоты МГ у данной группы детей [4].

### **Гормональная тропность клеток младенческих гемангиом**

Одной из наиболее интригующих особенностей МГ является выраженное преобладание у лиц женского пола. Согласно крупным эпидемиологическим исследованиям, соотношение девочек и мальчиков среди пациентов с МГ составляет от 2:1 до 5:1 [1], [5]. Данный феномен длительное время не находил удовлетворительного объяснения, однако обнаружение рецепторов к половым стероидам в ткани МГ позволило сформулировать гипотезу гормональной тропности.

Исследование Johnson A. с соавторами (2021) впервые провело количественную оценку экспрессии рецепторов эстрогенов (ER $\alpha$  и ER $\beta$ ) и прогестерона (PR) в ткани МГ в различные фазы развития с использованием ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга [1], [5], [8]. Авторами было обследовано 20 образцов МГ (10 в пролиферативной и 10 в инволютивной фазе). Результаты показали достоверное увеличение экспрессии ER $\alpha$  в инволютивной фазе по сравнению с пролиферативной ( $p=0,04$ ). Экспрессия ER $\beta$  и PR также была значимо выше в инволютивных гемангиомах на уровне мРНК [1], [5], [8].

Эти данные имеют важное патофизиологическое значение. Период новорожденности характеризуется высоким уровнем циркулирующих эстрогенов, источником которых является как плацента до момента рождения, так и грудное молоко в постнатальном периоде [8]. Пик пролиферации МГ (первые 5-6 месяцев жизни) совпадает по времени с периодом наибольшей гормональной насыщенности организма ребенка. Снижение уровня гормонов к концу первого года жизни коррелирует с началом фазы инволюции [8].

Интересно, что повышение экспрессии рецепторов именно в инволютивной фазе может указывать на их роль в сигнальных путях, инициирующих регресс опухоли, либо отражать изменение клеточного состава гемангиомы по мере ее старения [1], [5]. Ранние исследования Xiao X. с соавторами (1999, 2004) также продемонстрировали синергизм эстрогенов и VEGF в стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток гемангиом *in vitro* [8]. Эстрогены способны усиливать ангиогенез как напрямую, так и через индукцию экспрессии факторов роста [6].

Таким образом, тропность клеток МГ к женским половым гормонам может объяснять два ключевых феномена: во-первых, более высокую частоту заболевания у девочек, а во-вторых, характерную временную динамику пролиферации, совпадающую с периодом максимальной гормональной стимуляции.

### **Интегративная модель патогенеза**

На основании анализа современных литературных данных может быть предложена интегративная модель патогенеза МГ, объединяющая рассмотренные механизмы:

**Инициация:** под воздействием повреждающих факторов (вирусная инфекция, в частности ЦМВ; инвазивные процедуры; гипоксические состояния) нарушается целостность плацентарного барьера [2], [4].

**Эмболизация:** клетки-предшественницы мезенхимального ядра ворсин хориона (обладающие свойствами гемогенного эндотелия) попадают в фетальный кровоток и диссеминируют в различные ткани, преимущественно в зоны с высоким кровоснабжением (кожа, печень) [3], [4], [7], [10].

**Постнатальная пролиферация:** после рождения под влиянием высоких концентраций эстрогенов, поступающих с грудным молоком и сохраняющихся в кровотоке, происходит активация пролиферации эмболизированных клеток-предшественниц, экспрессирующих эстрогеновые рецепторы [6], [8]. Гипоксическое микроокружение дополнительно стимулирует ангиогенез через HIF-1 $\alpha$  и VEGF [6].

**Инволюция:** снижение уровня циркулирующих гормонов к концу первого года жизни, изменение баланса сигнальных молекул и возможная роль рецепторного аппарата (в частности, повышение экспрессии ER $\alpha$ ) инициируют



каскад реакций, ведущих к апоптозу эндотелиальных клеток и замещению сосудистой ткани фиброзно-жировой [1], [5], [8].

### Заключение

Современные данные убедительно свидетельствуют в пользу плацентарной теории происхождения младенческих гемангиом. Клетки-предшественницы мезенхимального ядра ворсин хориона, обладающие уникальным иммунофенотипом (GLUT-1+) и способностью к мультилинейной дифференцировке, являются наиболее вероятным источником опухоли. Вирусное повреждение плацентарного барьера, в частности при ЦМВ-инфекции, может выступать в роли триггера, облегчающего эмболизацию этих клеток в ткани плода. Выраженная тропность клеток МГ к женским половым гормонам, подтвержденная обнаружением рецепторов эстрогенов и прогестерона, объясняет как половой диморфизм заболевания, так и характерную временную динамику его развития. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов взаимодействия вирусных и гормональных факторов в патогенезе МГ открывает перспективы для разработки новых стратегий профилактики и терапии этой распространенной патологии детского возраста.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Conflict of Interest

None declared.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Johnson A. Presence of estrogen and progesterone receptors in proliferating and involuting infantile hemangiomas / A. Johnson, H. Zhang, S.R. Gonzales [et al.] // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. — 2021. — № 74 (11). — P. 3061–3065.
2. Kosugi I. Disorders of placental villus vascular remodeling induced by human cytomegalovirus infection / I. Kosugi // *KAKEN Research Project Report (Project No. 15K09709)*. — 2019.
3. Barnés C.M. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma / C.M. Barnés, E.A. Christison-Lagay, J. Folkman // *Lymphatic Research and Biology*. — 2007. — № 5 (4). — P. 245–255.
4. Itinteang T. Biology of infantile hemangioma / T. Itinteang, A.H. Withers, P. Leadbitter [et al.] // *Frontiers in Surgery*. — 2014. — № 1. — P. 38.
5. Sun Y. The prevalence, complications, and risk factors for infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis / Y. Sun, J. Zhao, Y. Meng [et al.] // *International Journal of Dermatology*. — 2024. — № 63 (6). — P. 737–746.
6. Chang E.I. Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma / E.I. Chang, E.I. Chang, H. Thangarajah [et al.] // *Lymphatic Research and Biology*. — 2007. — № 5 (4). — P. 237–243.
7. Itinteang T. A placental chorionic villous mesenchymal core cellular origin for infantile haemangioma / T. Itinteang, S.T. Tan, H.D. Brasch // *Journal of Clinical Pathology*. — 2011. — № 64 (10). — P. 917–922.
8. Johnson A. Presence of estrogen and progesterone receptors in proliferating and involuting infantile hemangiomas / A. Johnson, H. Zhang, S.R. Gonzalez [et al.] // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. — 2021. — № 74 (11). — P. 3061–065.
9. Sun Z.Y. Infantile hemangioma is originated from placental trophoblast, fact or fiction? / Z.Y. Sun, C.G. Yi, H. Xhao [et al.] // *Medical Hypotheses*. — 2008. — № 71 (3). — P. 444–448.
10. Itinteang T. Haemangioma: A Study of the Biology (Doctoral dissertation) / T. Itinteang. — Wellington : Victoria University of Wellington, 2012. — 203 p.