

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ, ИЛИ БОЛЕЗНЬ ОСЛЕРА–РЕНДЮ–ВЕБЕРА

Д.В. ЩЕГЛОВ<sup>1</sup>, Н.Н. НОСЕНКО<sup>2</sup>, С.В. КОНОТОПЧИК<sup>1</sup>,  
С.В. ЧЕБАНЮК<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН  
Украины», г. Киев

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика, г. Киев

**\*Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

\*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

\*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

**\*No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

\*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

\*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

*Артериовенозные мальформации, аневризмы интракраниальных сосудов — сосудистые аномалии, которые являются причиной острого нарушения мозгового кровообращения. Мальформации сосудов мозга чаще всего встречаются как изолированное поражение, но могут быть проявлением наследственной геморрагической телеангиэктазии или другой сосудистой дисплазии.*

*Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, или болезнь Ослера–Рендю–Вебера, — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение ангиогенеза. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Данное заболевание проявляется наличием артериовенозных мальформаций, шунтов и аневризм сосудов внутренних органов, множественными телеангиэктазиями на слизистых и серозных оболочках, коже. Образование патологических сосудистых структур возможно на протяжении всей жизни больного. Клинические проявления зависят от локализации и размеров сосудистых аномалий. У таких пациентов могут наблюдаться носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кожные телеангиэктазии, артериовенозные мальформации легких, печени. При поражении центральной нервной системы артериовенозные мальформации являются причиной острого нарушения мозгового кровообращения. Для наследственной геморрагической телеангиэктазии характерна полнотопность сосудистых аномалий. Первые симптомы могут проявиться в любом возрасте под маской других заболеваний.*

*Приведен обзор литературы, посвященный особенностям течения заболевания и возможностям диагностики. Проанализированы консервативные и хирургические методы лечения. Представлены два клинических случая пациентов с разными проявлениями болезни Ослера–Рендю–Вебера.*

**Ключевые слова:** артериовенозные мальформации, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, болезнь Ослера–Рендю–Вебера, диагностика.

Болезнь Ослера–Рендю–Вебера — наследственное заболевание, проявляющееся множественными телеангиэктазиями на коже, слизистых и серозных оболочках, наличием артериовенозных мальформаций (АВМ), шунтов и аневризм сосудов внутренних органов. Синонимы заболевания — генерализованный ангиоматоз, геморрагический семейный ангиоматоз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, семейная геморрагическая телеангиэктазия. Наиболее признанными и взаимозаменяемыми являются два термина — «болезнь Ослера–Рендю–Вебера» и «наследственная геморрагическая телеангиэктазия» (НГТ). Распространенность данного заболевания — от 1 случая на 50 тыс. населения до 1 случая на 100 тыс. населения [2]. Частота заболевания не зависит от пола.

Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу [6, 17, 22]. Наблюдаются мутации в генах, участвующих в ангиогенезе, или патогенетические варианты генов, вовлеченных в *TGF- $\beta$ /BMP* сигнальный каскад: *ENG* — ген, кодирующий эндоглин корцептор клеточной поверхности; *ACVRL 1* (ранее *ALK 1*) — ген, кодирующий рецептор клеточной поверхности, *SMAD 4* — ген, кодирующий внутриклеточную сигнальную молекулу, *GDF 2* — ген, кодирующий фактор роста/дифференциации [17]. В патологическом процессе берут участие, по крайней мере, еще два других, пока неизвестных генов. Молекулярно-генетическое тестирование *ENG*, *ACVRL 1*, *SMAD 4* и *GDF 2* обнаруживает патогенные варианты у 80–87 % лиц, которым по клиническим критериям установлен диагноз НГТ [17]. В зависимости от гена, в котором выявлено нарушение, выделяют следующие типы заболевания:

- *ENG* — наследственная геморрагическая телеангиэктазия тип 1 (НГТ-1);
- *ACVRL 1* (ранее — *ALK 1*) — наследственная геморрагическая телеангиэктазия 2 типа (НГТ-2);
- *SMAD 4* — наследственная геморрагическая телеангиэктазия, ассоциированная с ювенильным полипозом;

Носенко Наталья Николаевна  
кандидат медицинских наук  
доцент кафедры лучевой диагностики НМАПО имени П.Л.Шутика  
Адрес: 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая  
Тел. моб.: (050) 605-25-09  
E-mail: kotlyarevskii@ukr.net

- *GDF 2* — наследственная геморрагическая телеангиэктазия 5 типа (НГТ-5).

Наиболее часто встречаются первые два типа (53 и 47 % соответственно) [17]. Мутация этих генов приводит к нарушению структуры мышечного и эластического слоя сосудов, а также периваскулярной соединительной ткани. Возможны дефекты межклеточных соединений и дегенерация эндотелиальных клеток. Наличие участков отсутствия мышечного слоя приводит к дилатации капилляров и посткапиллярных венул. Нарушение ангиогенеза проявляется образованием аневризм, наличием телеангиэктазий и артериовенозных шунтов. Процесс образования патологических сосудистых структур возможен на протяжении всей жизни больного.

#### Клинические проявления и диагностика

При НГТ часто поражаются сосуды слизистой оболочки носоглотки, конъюнктивы, легких, центральной нервной системы, печени и селезенки, желудочно-кишечного тракта, наблюдаются телеангиэктазии на туловище, руках и пальцах [19]. Наиболее распространенным симптомом являются периодические тяжелые носовые кровотечения, которые часто приводят к тяжелой анемии. Первые симптомы заболевания могут появиться в первый год после рождения, однако манифестация заболевания может возникнуть в любом возрасте [13, 16–19, 21, 23]. Как правило, признаки болезни Ослера–Рендю–Вебера развиваются с увеличением возраста. Согласно данным литературы, среди больных, достигших 16 лет, признаки заболевания проявляются у 71 %, а среди лиц в возрасте 40 лет — у более 90 % [7, 13, 25].

При НГТ вовлечение в патологический процесс внутренних органов и центральной нервной системы может протекать бессимптомно до появления первых осложнений. Чаще всего патологический процесс проявляется наличием носовых кровотечений, позже появляются симптомы легочных АВМ, а затем телеангиэктазии на слизистых и коже. Носовые кровотечения чаще появляются во второй декаде жизни. Частота кровотечения может составлять от одного эпизода в сутки до одного эпизода в месяц [4, 23].

В зависимости от частоты проявления

симптомов у пацієнтів с болєзнью Ослера–Рєндю–Вебера набувають [4, 23]:

- спонтанне рецидивуюче носове кровотечєне — у 90 % пацієнтів;
- кожні телеангієктазії — у 75 %;
- поражєне легкіх (АВМ) — у 33–50 %;
- поражєнє сосуєов печєні — у 30 %;
- жуєлудочно-кішєчний кровотечєнє — у 15 %;
- поражєнє центральної нервної сїстємы — у 5–23 %.

Вперше совокупность характерных симптомов описал Н.С. Satton (1864), позже его описание дополнили Н. Rendu, F. Weber и W. Osler, в честь которых и было названо заболевание [3].

Диагноз заболевания устанавливают на основании клинических диагностических критериев и/или результатов генетического анализа [9].

Клинический диагноз НГТ может быть установлен на основании критериев Кюрасао, опубликованных впервые в 1999 г. [9, 17, 18, 24]. Клиническими диагностическими критериями являются:

1. Носовое кровотечение.
2. Телеангієктазії.
3. Поражєне внутрєнних органєв (телеангієктазії в жуєлудочно-кішєчном трактє, органєх дыханєя (с кровотечєнєями или без), артерїєвєнозные шунты в легкіх, печєні, АВМ сосуєов головногє мозга и т. д.).
4. Семейный анамнез (родственник первой степени).

Считают, что диагноз НГТ может быть установлен клинически, при наличии у больного любых трех из приведенных критериев [19]. При наличии двух критериев диагноз определяют как возможный или подозреваемый, при наличии одного критерия данное заболевание маловероятно [19]. Недостатком критериев Кюрасао является то, что проявления НГТ могут значительно варьировать даже в пределах одной семьи [24, 25], а также невозможность применения этих критериев у детей, поскольку они не учитывают развитие патологии с возрастом [17]. Нет единого мнения относительно количества эпизодов или тяжести носового кровотечения, необходимых для диагностики. В соответствии с критериями Кюрасао носовое кровотечение

должно происходить спонтанно, как особо подозрительные следует рассматривать кровотечения в ночное время [24].

Учитывая генерализованный характер нарушения ангиогенеза, все симптомы зависят от локализации аневризмы, шунтов, мальформаций и их размера. Ниже приведены варианты и особенности возможной манифестации в зависимости от топикеи.

**Кожа и слизистые:** у большинства пациентов с болєзнью Ослера–Рєндю–Вебера встречаются телеангієктазії — дїлатация мелкіх сосуєов кожї (капїллярєв, артерїєв, вєнул) невоспалительного генєза размером с булавочную головку или больше. Почти всегда наблюдается поражение слизистых оболочек — носа, ротоглотки, жуєлудочно-кішєчного тракта, конъюнктивы. Часто телеангієктазії локализуєтєя на кожє лїца, на губєх, рєже — на кожє туловища, конечностей, а также под ногтевой пластиной [3, 23]. Телеангієктазії отлїчаются от петехий тем, что кратковременно бледнеют после легкого нажима. Из-за тонкой стенки, извитости и близости к поверхности кожи или вследствие расположения на слизистых оболочках телеангієктазії могут разрываться и кровоточить даже после небольшой травмы. Поскольку сократительные элементы в стенке сосуда отсутствуют, кровотечение часто интенсивное и его трудно остановить.

Телеангієктазії на кожє появляются примерно через год после первого эпизода носового кровотечения. Около 30 % пациентов отмечают первое появление телеангієктазий в возрасте до 20 лет, а также наличие повторных кровотечєний у других членєв сємьї [3, 5, 17, 26].

**Поражєне жуєлудочно-кішєчного тракта и печєні:** у 10–40 % болєльных с болєзнью Ослера–Рєндю–Вебера набувають сїмптомы поражєнєя жуєлудочно-кішєчного тракта [2, 8, 24]. Заболєванєе может проявляться периодическими безболєзненными кровотечєнєями, которые появляются в более старшем возрасте, чем носовые. Гематемезис, или мелена, набуєлудается у 33 % пацієнтів с НГТ [2].

Вовлєчєнє в патологїческий процесс жуєлудочно-кішєчного тракта при НГТ долго протекает бессимптомно. При наличии сїмптоєв пацієнты предьявляють жалєбы на боль в живєтє, правом подрєберьє, может на-

блюдаються желтуха, симптомы застойной сердечной недостаточности, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.

Вовлечение сосудов печени наблюдается у 40 % пациентов. У большинства таких больных АВМ печени, как правило, бессимптомна. При большем объеме шунтирования крови слева направо между печеночными артериями и венами может развиваться тяжелая сердечная недостаточность [17]. Иногда пациентам с НГТ ошибочно устанавливают диагноз атипичного цирроза печени.

Печеночные АВМ более распространены при НГТ-2, чем при НГТ-1 ( $p < 0,01$ ) [16] и могут быть причиной развития внутрипеченочной формы портальной гипертензии. Мальформации других локализаций согласно классификации портальной гипертензии в соответствии с анатомической областью блока кровотока в воротной вене приводят к надпеченочной форме портальной гипертензии [1]. Данные осложнения возможны лишь при значительном и длительно существующем артериовенозном сбросе. Описаны случаи тромбоза сосудов кишечника из-за тромбоза сосудов АВМ кишечника [11].

**Поражение легких:** При вовлечении сосудов легких возможно проявление НГТ в виде прогрессирующей одышки при физических нагрузках, эпизодов кровохарканья с цианозом. Описаны проявления резкого удушья с цианозом при изменении положения тела больного. Наблюдается ухудшение состояния в горизонтальном положении вследствие увеличения венозного возврата к сердцу. Однако большинство пациентов с небольшими легочными АВМ могут не иметь никаких симптомов [15, 28]. Другим проявлением сосудистой НГТ является легочная гипертензия, которая может быть клинически и гистологически неотличима от идиопатической легочной гипертензии [7]. Иногда наблюдаются симптомы гипоксемии с эпизодами удушья, цианозом. Описаны также случаи тромбоэмболии легочной артерии [8].

**Неврологические симптомы:** Болезнь Ослера–Рендю–Вебера встречается у 2,8 % пациентов с интракраниальной АВМ мозга. У 10 % больных с НГТ имеются интракраниальные АВМ. У 39 % больных АВМ сосудов мозга множественные. Наличие нескольких АВМ

мозга — признак высокой вероятности заболевания, что требует дообследования пациента [4]. Семейный анамнез, рецидивирующие носовые кровотечения, наличие телеангиэктазий на губах, лице, руках и поражение сосудов мозга также указывают на диагноз НГТ. АВМ мозга, ассоциированные с НГТ, чаще всего меньше по размеру ( $< 3$  см) и связаны с поверхностным венозным оттоком по сравнению с мальформациями другой этиологии [4].

У 13–50 % пациентов с болезнью Ослера–Рендю–Вебера и поражением сосудов головного мозга имеются жалобы на мигрень и головные боли. Жалобы на головные боли чаще всего встречаются у пациентов с легочными АВМ, генез их на данный момент не ясен. У 8–12 % пациентов с болезнью Ослера–Рендю–Вебера отмечено наличие судорог и очаговой неврологической симптоматики. АВМ мозга и легких более распространены при НГТ-1, чем при НГТ-2 ( $p < 0,01$ ) [16].

Согласно результатам популяционных исследований, у пациентов с НГТ более высокий риск значительных неврологических осложнений (в том числе геморрагических осложнений, инсульта, абсцесса мозга, мигрени), более низкая средняя продолжительность жизни. У таких пациентов по сравнению с группой контроля (сопоставимой по возрасту, соотношению полов и сопутствующей патологии) инсульт и мигрень встречались почти в 2 раза чаще, абсцесс мозга — в 30 раз, носовое кровотечение — примерно в 11 раз, желудочно-кишечные кровотечения — в 6 раз [12].

Н. Kim и соавт. в своем исследовании доказали, что пациенты с НГТ и интракраниальной АВМ, осложнившейся кровоизлиянием, имеют более высокий риск повторных геморрагий по сравнению с лицами с асимптомными АВМ сосудов головного мозга [14].

Абсцесс мозга или инсульт могут быть вторичными при тромбах, которые вследствие шунтирования проходят легкие [2]. При НГТ пациенты подвержены повышенному риску кровотечения и тромбообразования [2, 10], поэтому возможно развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу.

Поражение спинного мозга у пациентов с НГТ — редкое явление, описанное в основном у детей. Есть данные о случаях параллель-

гии из-за артериовенозной фистулы спинного мозга [20, 27].

Риск интракраниального кровотечения у пациентов с НГТ в настоящее время изучается в исследовании *BVMN6203* (база данных — <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>). Это исследование является одним из трех проектов Консорциума клинических исследований редких заболеваний Национального института здоровья (*NIH Rare Disease Clinical Research Consortium*). Консорциум — группа центров обмена информацией и ресурсами для проведения исследований. Исследования фокусируются на изучении пороков мозговых сосудов при редких заболеваниях. В исследовании *BVMN6203* планируется изучить факторы риска разрыва мальформаций у пациентов с НГТ, учитывая результаты генетических исследований и данные, полученные при использовании методов визуализации. На основе полученных данных будут разработаны варианты ведения и лечения таких больных.

**Поражение сердца:** НГТ может манифестировать симптомами легочной гипертензии или сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

**Другие симптомы:** рецидивирующая потеря крови может быть причиной железодефицитной анемии. При поражениях сосудов глаза описаны случаи внутриглазного кровоизлияния, при телеангиэктазиях конъюнктивы — кровавые слезы.

**Лечение и мониторинг:** у пациентов с диагнозом НГТ рекомендовано регулярное измерение уровня железа в сыворотке крови и гемоглобина. Также рекомендуется проведение диагностической магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы, ультразвуковое исследование печени, эхокардиографии с измерением давления в легочной артерии, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких при необходимости [2].

При наличии активных кровотечений противопоказаны антикоагулянты. Однако учитывая риск повышенного тромбообразования и тромбоэмболий, значительное число пациентов нуждаются в назначении данной группы препаратов [8]. Из-за наличия конкурирующих осложнений гематологи часто сталкиваются с принятием трудных клинических решений. Любые рекомендации по антикоагу-

ляции должны учитывать риск кровотечения, связанного с НГТ. Варианты назначений — применение ацетилсалициловой кислоты или варфарина, или ингибиторов факторов IIa и Xa [8]. Согласно данным последних обзоров, назначение пациентам с НГТ антикоагулянтов безопасно. Наиболее частое осложнение, которое может возникнуть, — это усугубление носового кровотечения. Любое назначение данной группы препаратов возможно только после полного обследования на наличие больших легочных или мозговых АВМ. Применение ингибиторов фактора IIa и Xa показало меньший риск внутричерепных кровоизлияний, чем применение варфарина [8].

Пациентам с НГТ рекомендована антибиотикопрофилактика при любых инвазивных и стоматологических процедурах.

При кровотечениях применяют антифибринолитики, при анемиях — препараты железа, лазерную абляцию, склеротерапию, эндоскопические процедуры, сегментарные хирургические резекции. При симптомных больших АВМ основной метод лечения — эмболизация, при его неэффективности — хирургические методы. В дальнейшем у таких пациентов должен проводиться скрининг увеличения существующих или реканализации эмболизированных мальформаций, а также появления новых сосудистых аномалий. Из консервативных методов исследуют применение бевацизумаба (Авастина) — противоопухолевого средства, моноклональных антител. Препарат препятствует процессу ангиогенеза, росту сети кровеносных сосудов в опухоли.

Исследования показали, что применение более низких доз бевацизумаба, чем те, которые обычно используют в онкологии, может уменьшить частоту и интенсивность резистентных к лечению носовых кровотечений. В проспективном открытом исследовании пациенты с НГТ получали шесть инфузий бевацизумаба (0,125 мг/кг массы тела) каждые 4 нед. Отмечено статистически значимое улучшение — уменьшение тяжести и частоты носовых кровотечений с минимальными побочными эффектами. Низкая доза бевацизумаба является эффективным методом контроля резистентных к лечению носовых кровотечений у пациентов с НГТ, однако необходимо проведение дополнительных исследова-

дований для оптимизации дозирования [27]. В 2015 г. завершилась вторая фаза двойного слепого плацебо контролируемого исследования *ALEGORI*, в котором изучали эффективность бевацизумаба в виде назального спрея в лечении пациентов с НГТ.

Пациент с НГТ может попасть на прием к доктору с симптомами-«маской» разных заболеваний. Симптомы и первая манифестация НГТ разнообразны. Улучшить диагностику может настороженность врачей при выявлении совокупности характерных симптомов, а также использование методов лучевой диагностики. Ниже приведены два клинических случая пациентов с болезнью Ослера–Рендю–Вебера, которые наблюдаются в ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейро-рентгенохирургии НАМН Украины».

### Клинический случай № 1

Пациент Р., 1990 года рождения, с 2002 наблюдается в ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейро-рентгенохирургии НАМН Украины».

Диагноз: синдром Ослера–Рендю–Вебера (аутосомно-доминантный тип наследования).

ЦВБ: АВМ левой височно-базальной области головного мозга. Артериовенозные шунты 3-го и 9-го сегментов правого легкого, 6-го сегмента левого легкого.

Гипертоническая болезнь I стадии, 2-я степень. Сердечная недостаточность 0.

Симптоматическая эпилепсия.

Диффузный зоб I – II ст. Левосторонний узловый зоб. Эутиреоидная форма.

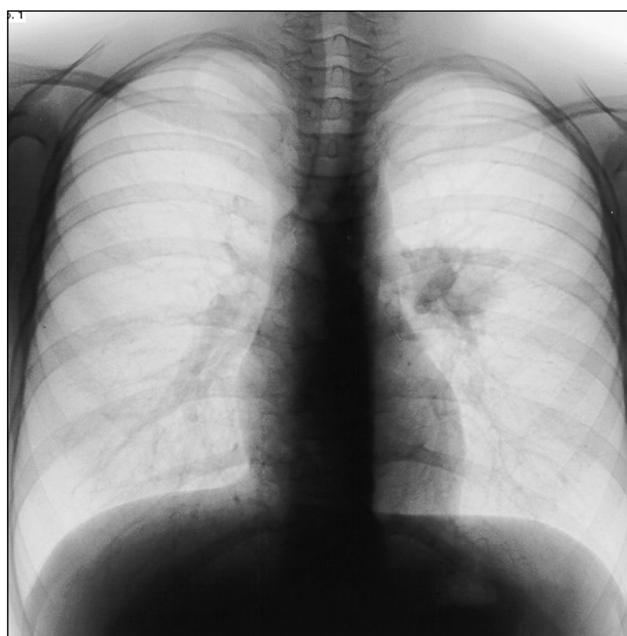
*Anamnesis vitae*: отрицает травмы, наличие других сопутствующих заболеваний. Семейный анамнез не отягощен, единственный ребенок в семье.

Анамнез заболевания: заболевание впервые проявилось в возрасте 12 лет генерализованным судорожным приступом. В 2002 г. в ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейро-рентгенохирургии НАМН Украины», по данным селективной церебральной ангиографии (ЦАГ), диагностирована АВМ левой височно-базальной области. Выполнена эндоваскулярная тотальная эмболизация мальформации транскаротидным доступом из бассейна внутренней сонной артерии (ВСА) с применением отделяемых баллон-катетеров

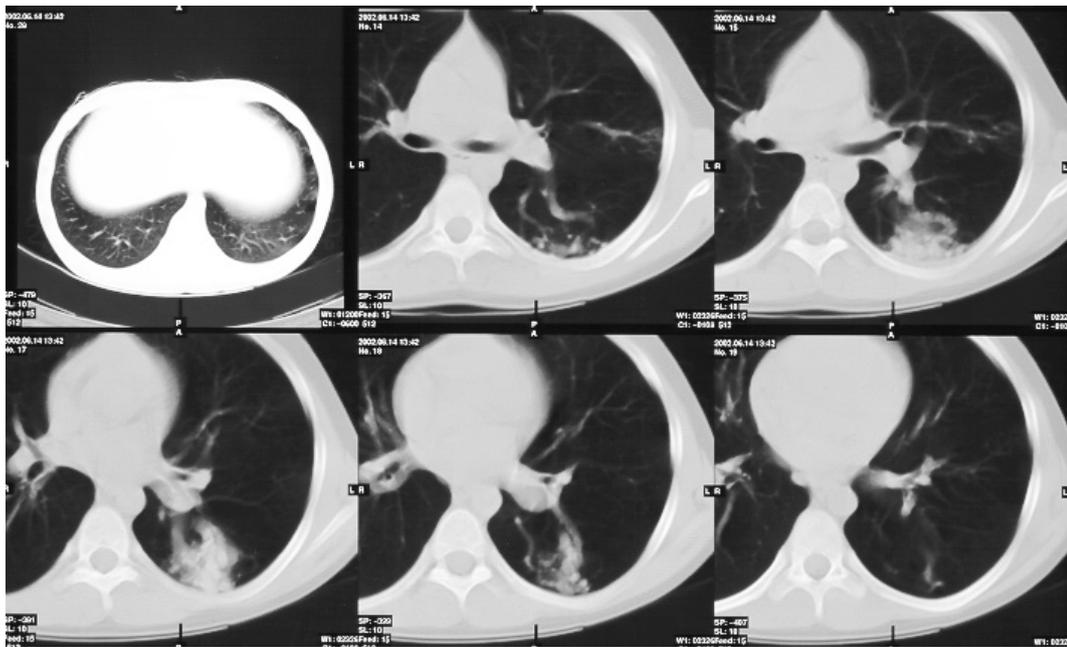
для разобщения прямых интрацеребральных артериовенозных шунтов. В этот же период выполнена рентгенограмма органов грудной полости: в сегменте S6 левого легкого верифицировано образование без четкой дифференциации (рис. 1). Для уточнения диагноза рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной полости, по результатам которой диагностированы артериовенозные шунты правого и левого легкого (рис. 2). В этом же году отмечено появление частых носовых кровотечений. Больной направлен на консультацию к врачу-генетику. Установлен диагноз «синдром Ослера–Рендю–Вебера» (аутосомно-доминантный тип наследования).

В 2005 г. выполнена эндоваскулярная тотальная эмболизация АВМ левой височно-базальной области из бассейна левой наружной сонной артерии (НСА) трансфеморальным доступом с применением клеющей композиции *Hystoacryl (Braun, Melsungen, Германия)* с *Lipiodol (Guerbet, Roissy, Франция)* (рис. 3). Результаты лечения через 9 лет представлены на рис. 4.

В 2006 г. в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова проведено эндоваскулярное разобщение артериовенозного шунта левого легкого с использованием



**Рис. 1.** Обзорная рентгенограмма органов грудной полости. В сегменте S6 левого легкого определяется образование без четкой дифференциации

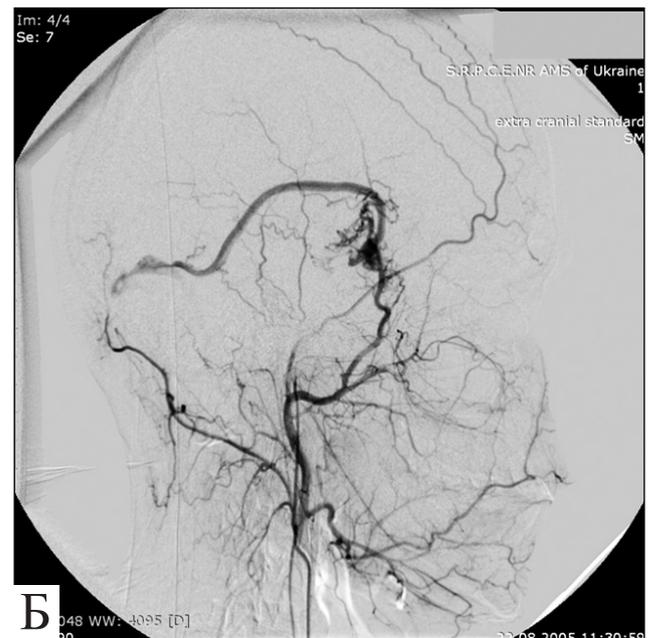
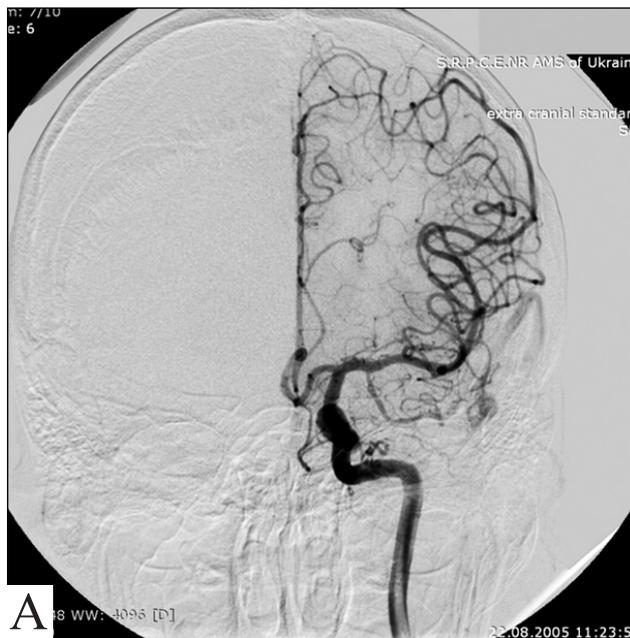


**Рис. 2.** Компьютерная томография органов грудной полости. В сегменте S6 левого легкого определяется неправильной формы образование с нечеткими бугристыми контурами и дифференциацией приводящего и отводящего сосудов — АВМ сегмента S6 левого легкого

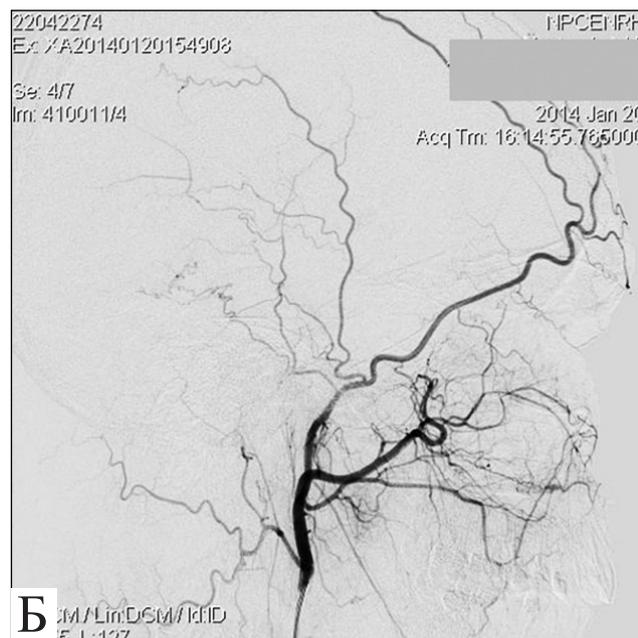
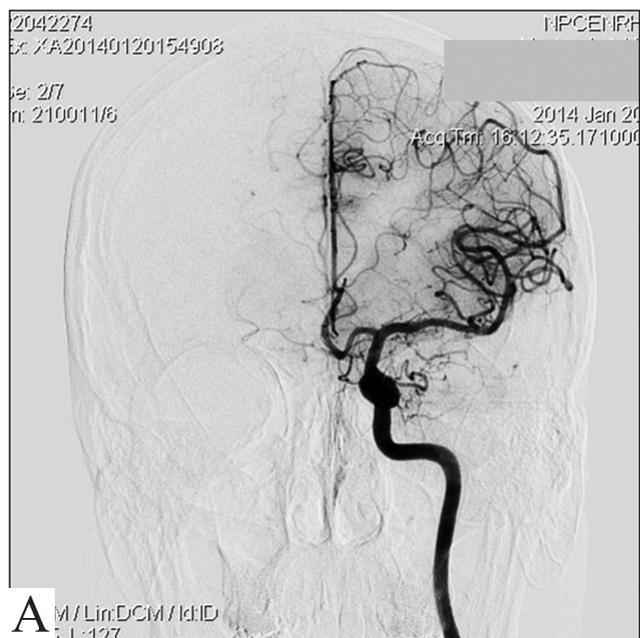
спиралей Гиантурко. Там же выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). Данных, подтверждающих легочную гипертензию и дилатацию правых отделов, не выявлено.

В последние годы у больного наблюдались частые генерализованные судорожные приступы с тонико-клоническими судорогами (6–8 в месяц) на фоне консервативной анти-

конвульсантной терапии. Также пациент отмечал наличие частых эпизодов резкого удушья с цианозом. Выполнена диагностическая ангиография. По данным ЦАГ (2014), АВМ левой височно-базальной области выключена тотально из бассейнов ВСА и НСА слева (см. рис. 4). По результатам ангиографии легочных артерий выявлены два артериовеноз-



**Рис. 3.** Церебральная ангиография: А — определяется дуральный компонент АВМ из бассейна наружной сонной артерии слева и тотальное выключение АВМ из кровотока из левого каротидного бассейна; Б — дуральный компонент АВМ из бассейна наружной сонной артерии слева



**Рис. 4.** Церебральная ангиография: А — прямая проекция. Тотально выключенная из кровотока АВМ левой височно-базальной области из бассейнов ВСА и НСА слева; Б — боковая проекция. Тотально выключенная из кровотока АВМ левой височно-базальной области из бассейна левой НСА

ных шунта (3-й и 9-й сегмент) правого легкого и частично разобщенный шунт в 6-м сегменте левого легкого (рис. 5, рис. 7, А).

В ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейроинтервенционной хирургии НАМН Украины» в 2014 г. трансвенозным трансформальным доступом выполнено тотальное разобщение артериовенозных шунтов 3-го и 9-го сегментов правого легкого с применением отделяемых микроспиралей (рис. 6, рис. 7, Б). После тотального разобщения сосудистых аномалий пациента перестали беспокоить приступы резкого удушья с цианозом.

С 2014 г. пациент предъявляет жалобы на постоянное повышение артериального давления. Консультирован кардиологом и эндокринологом. Учитывая данные лабораторных и инструментальных методов, исключено наличие заболеваний почек (в том числе сосудистые аномалии), а также другие нозологии, которые могут быть причиной симптоматической гипертензии.

В настоящее время пациент наблюдается у эпилептолога, на фоне приема гипотензивных препаратов нормализовалось артериальное давление.

### Клинический случай № 2

Пациентка В., 1995 г. рождения, направлена

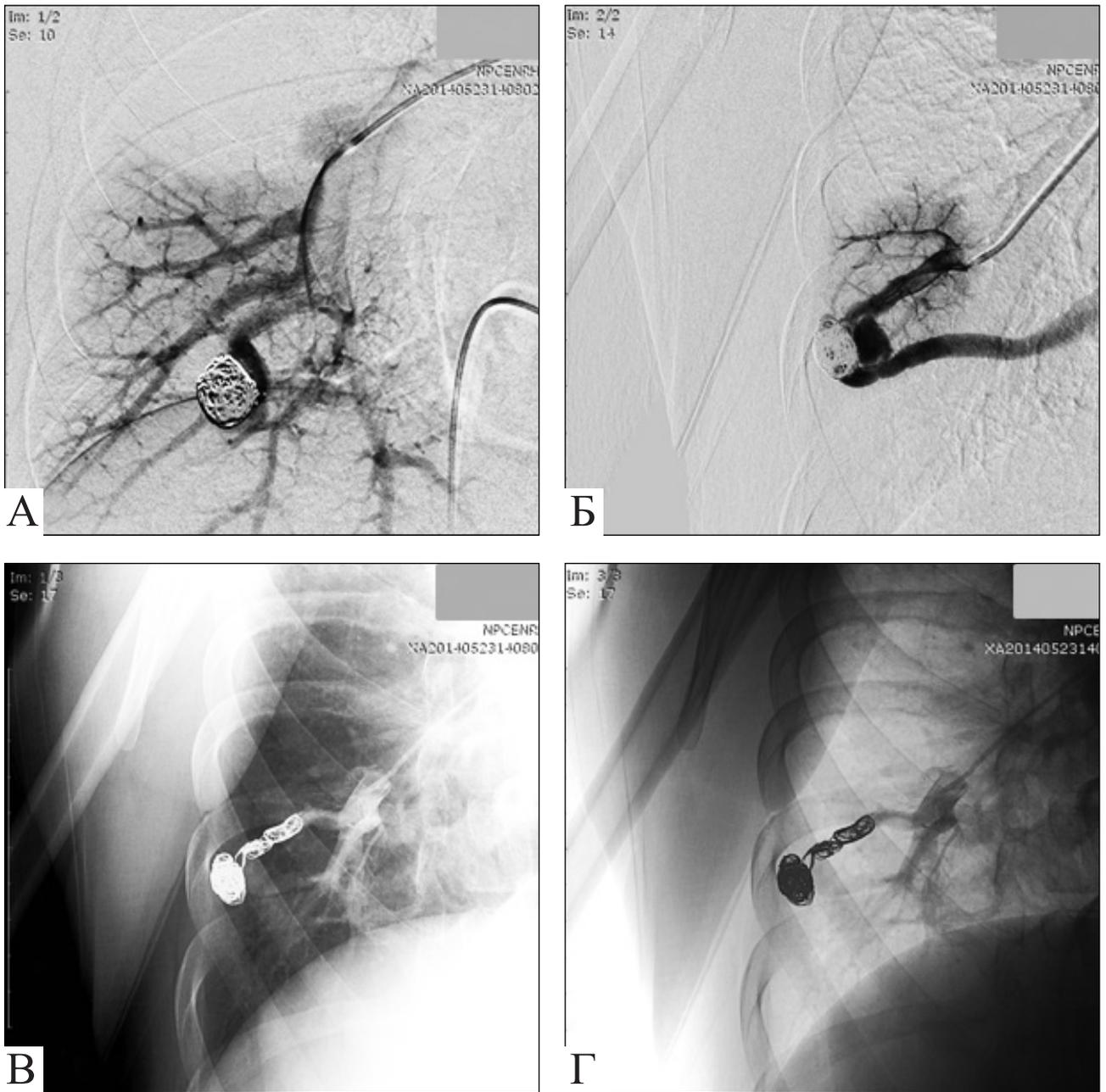
на консультацию нейрохирурга в ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейроинтервенционной хирургии НАМН Украины» с диагнозом ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА).

Жалобы: ощущение слабости в левой руке и ноге, частые головные боли.

Анамнез заболевания. В 2011 г. при плановой рентгенографии органов грудной клетки



**Рис. 5.** Ангиопульмонограмма. Артериовенозный шунт 9-го сегмента правого легкого



**Рис. 6.** Ангиопульмонограмма. Этапы эндоваскулярного разобщения артериовенозного шунта 9-го сегмента правого легкого отделяемыми микроспиралями: А — окклюзия непосредственно артериовенозного шунта; Б — частичное разобщение шунта; В и Г — окклюзия микроспиралями непосредственно афферента и тотальное разобщение

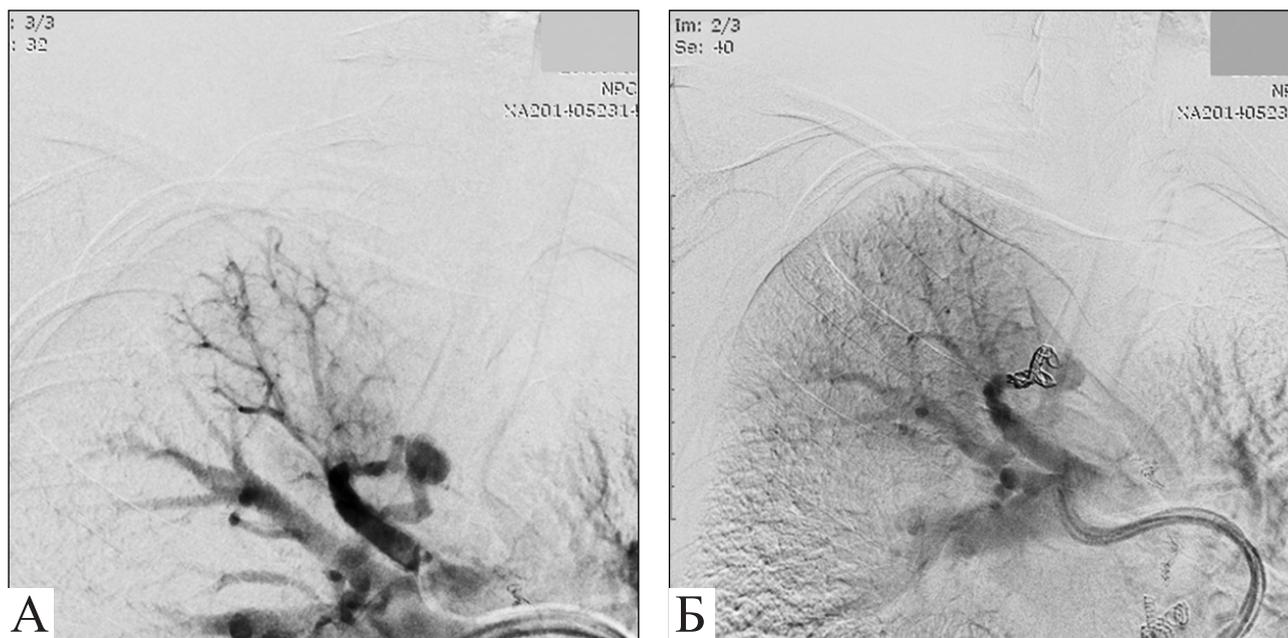
в S6 сегменте справа выявлен неоднородный участок патологического уплотнения неправильной формы с нечеткими контурами размером 2,2 × 1,5 см на фоне усиленного сосудистого рисунка.

Рентгенограмма: к данному участку четко прослеживаются деформированные извитые, местами неравномерно расширенные сосуды. Не выявлено признаков перифокального отека. Выявлен еще один участок уплотнения правого легкого в S8, к которому четко прослеживается дополнительный сосуд. Других

инфильтративно-очаговых изменений в легких не выявлено. Органы средостения без изменений. Лимфатические узлы не изменены.

Заключение: подозрение на аномалию сосудов нижней доли правого легкого, АВМ легких S6 и S8 сегментов. Рекомендована МСКТ с ангиографией.

В 2012 г. выполнена МСКТ органов грудной клетки: КТ-признаки сосудистой мальформации — множественные АВМ правого легкого. Рекомендована консультация пульмонолога. Учитывая отсутствие жалоб, пациент-



**Рис. 7.** Ангиопульмограмма: А — артериовенозный шунт 3-го сегмента правого легкого; Б — эндоваскулярное тотальное разобщение шунта 3-го сегмента правого легкого с применением отделяемых микроспиралей

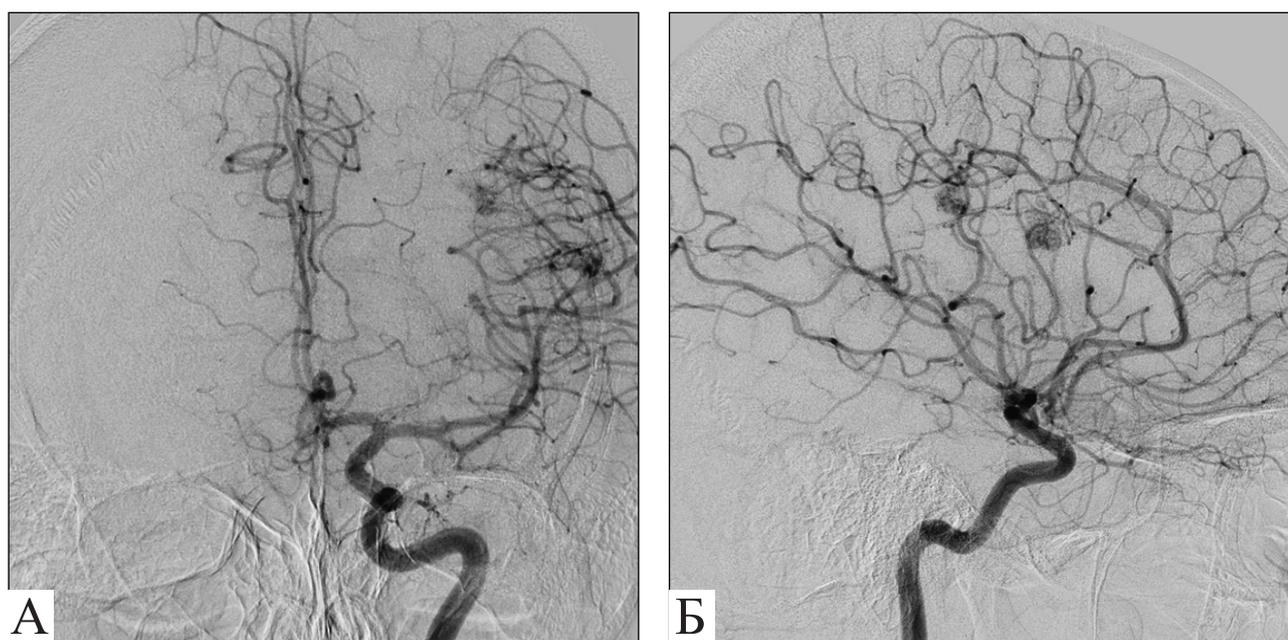
ка отказалась от дальнейших консультаций.

Со слов пациентки в последние два года появились частые (2–4 в месяц) носовые кровотечения.

В 2015 г. после стресса резко появилось нарушение чувствительности и слабость в левой руке и ноге, в связи с чем была госпитализирована с диагнозом ОНМК. Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием (МРТ). Заклю-

чение: ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА на фоне аномалии развития сосудов головного мозга по типу аномально-го венозного дренажа, не исключено, в комбинации с телеангиэктазиями. АВМ в левой лобной области по типу венозной ангиомы/телеангиэктазии. *Suspitio* телеангиэктазии в проекции червя мозжечка.

*Anamnesis vitae*: отрицает травмы, наличие других сопутствующих заболеваний. Семей-



**Рис. 8.** Церебральная ангиография. Две АВМ в бассейне левой средней мозговой артерии: А — прямая проекция; Б — боковая проекция



*Рис. 9. Ангиопульмонограмма. Артериовенозный шунт в сегменте S6 правого легкого*

ный анамнез: мама и бабушка страдают от частых носовых кровотечений, за медицинской помощью не обращались.

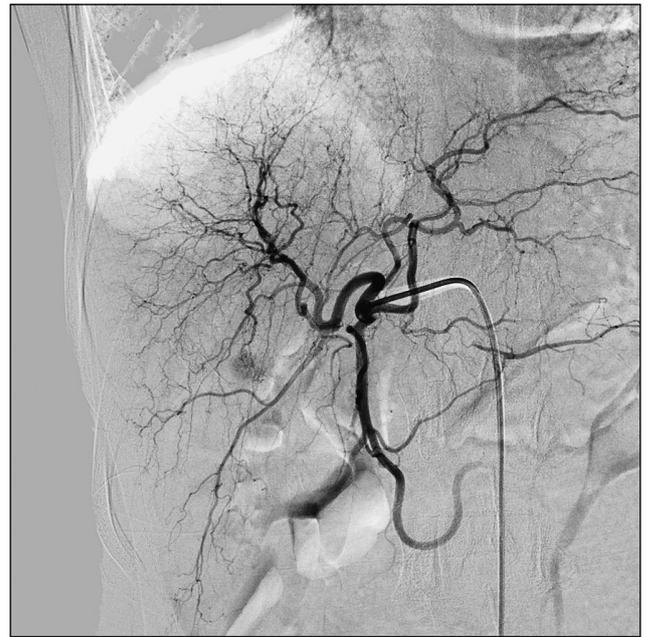
Пациентке выполнена селективная ангиография. Выявлены множественные АВМ: левого полушария головного мозга, правого легкого, печени (рис. 8–10). В сегменте S6 правого легкого определяются множественные участки атипичного скопления контрастного средства в неравномерно расширенных сосудах — артериовенозный шунт правого легкого.

Диагноз. ЦВБ: Множественные АВМ: левого полушария головного мозга, правого легкого, печени. Состояние после перенесенного ОНМК по типу ишемии в бассейне СМА справа.

Учитывая наличие двух критериев Кюра-сао (носовые кровотечения и АВМ в легких, печени, множественные АВМ головного мозга (при осмотре кожные телеангиэктазии не выявлены)), диагноз «болезнь Ослера–Рендю–Вебера» классифицируется как возможный. Рекомендована консультация генетика.

### Выводы

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, или болезнь Ослера–Рендю–Вебера — наследственное заболевание, которое наследуется по аутосомно-доминантному



*Рис. 10. Ангиограмма. АВМ в печени*

типу. Вследствие нарушения ангиогенеза у больных с данным заболеванием на протяжении всей жизни возможно формирование АВМ, артериовенозных шунтов и аневризм сосудов внутренних органов.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия может проявляться множественными телеангиэктазиями на коже, слизистых и серозных оболочках, носовыми кровотечениями. При вовлечении сосудов легких возможно проявление заболевания в виде одышки при физических нагрузках, эпизодов кровохарканья. При поражении желудочно-кишечного тракта и печени возможны периодические безболезненные кровотечения, желтуха. При поражении сосудов мозга наблюдаются интракраниальные АВМ. У 39 % пациентов с болезнью Ослера–Рендю–Вебера сосудистые аномалии сосудов мозга множественные.

Симптомы и первые жалобы пациента с наследственной геморрагической телеангиэктазией разнообразны. Для улучшения диагностики данного заболевания требуется настороженность врачей при выявлении совокупности характерных симптомов.

Пациенту с диагнозом «наследственная геморрагическая телеангиэктазия» должен проводиться регулярный мониторинг появления новых или увеличения существующих мальформаций, а также возможной реканализации эмболизированных.

## Список літератури

1. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [Электронный ресурс] // Рос. о-во хирургов, Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. — 2014. — Режим доступа: <http://www.gastro.ru/?pageId=41>.
2. Рудіченко В.М. Спідкова геморагічна телеангіектазія (хвороба Рандю–Ослера–Вебера): теоретичні та клінічні дані // Медицина транспорту України. — 2015. — № 1. — С. 77–83. — Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/MTU\\_2015\\_1\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/MTU_2015_1_16).
3. Соколова Л.В. и др. Болезнь Ослера–Рендю–Вебера // Трудный пациент. — 2008. — № 10. — С. 5–10.
4. Bharatha A. et al. Brain arteriovenous malformation multiplicity predicts diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Quantitative assessment // Stroke. — 2012. — Vol. 43. — P. 72–78.
5. Calhoun A.R. et al. Spinal arteriovenous fistulas in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia // J. Neurosurg. Pediatr. — 2012. — Vol. 168. — P. 654–659.
6. Cole S.G., Begbie M.E., Wallace G.M., Shovlin C.L. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5 // J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 42. — P. 577–582.
7. Cottin V., Dupuis-Girod S., Lesca G., Cordier J.F. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler disease) // Respiration. — 2007. — Vol. 74. — P. 361–378.
8. Dittus C., Streiff M., Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia // World J. Clin. Cases. — 2015. — Vol. 3 (4). — P. 330–337.
9. Faughnan M.E. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia // J. Med. Genet. — 2011. — Vol. 48. — P. 73–87.
10. Finsterer J., Sehnal E. Hypercoagulability in hereditary hemorrhagic telangiectasia with epilepsy // J. Neurosci Rural. Pract. — 2015. — Vol. 6 (3). — P. 407–409.
11. Goodenberger D.M. Visceral manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 2004. — Vol. 115. — P. 185–199.
12. Hall J.W. et al. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia A population-based study // Neurology. — 2015. — Vol. 18. — P. 1886–1893.
13. Irani F., Kasmani R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: fatigue and dyspnea // CMAJ. — 2009. — Vol. 8. — P. 839.
14. Kim H. et al. Hemorrhage rates from brain arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // Stroke. — 2015. — Vol. 46. — P. 1362–1364.
15. Lacombe P. et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: long-term results of embolization according to the extent of lung involvement // Chest. — 2009. — Vol. 135. — P. 1031–1037.
16. Masaki K. et al. Neuroradiological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in 139 japanese patients // Neurologia medico-chirurgica. — 2015. — Vol. 55. — N 6. — P. 479–486.
17. McDonald J., Pyeritz R.E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia [Электронный ресурс] // Initial Posting. — 2014. — Mode access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>.
18. Morphet J.A. Osler–Weber–Rendu syndrome // CMAJ. — 2006. — Vol. 175. — P. 1243–1251.
19. Nanda S., Bhatt S.P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: epistaxis and hemoptysis // CMAJ. — 2009. — Vol. 8. — P. 838–842.
20. Poisson A. et al. Acute paraplegia due to spinal arteriovenous fistula in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // Eur. J. Pediatr. — 2009. — N 168. — P. 135–149.
21. Porteous M.E., Burn J., Proctor S.J. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis // J. Med. Genet. — 1992. — Vol. 29(8). — P. 527–530.
22. Prigoda N.L. et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations // J. Med. Genet. — 2006. — Vol. 43. — P. 722–728.
23. Shovlin C.L. et al. Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets [Электронный ресурс] // PLOS ONE. — 2014. — Mode access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.88812>.
24. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 91. — P. 7–66.
25. Shovlin C.L., Hughes J.M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 1. — P. 330–334.
26. Shovlin C.L., Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms // Thorax. — 1999. — Vol. 54(8). — P. 714–729.
27. Thompson A.B. et al. Very low dose bevacizumab for the treatment of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // Allergy Rhinol. — 2014. — Vol. 5. — P. 91–95.
28. van Gent M.W. et al. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a trans-thoracic contrast echocardiography study // Chest. — 2010. — Vol. 138. — P. 833–839.
29. Zucco L. et al. Circulating angiogenic cell dysfunction in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [Электронный ресурс] // PLOS ONE. — 2014. — Mode access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089927>.

## СПАДКОВА ГЕМОРАГІЧНА ТЕЛЕАНГІЕКТАЗІЯ, АБО ХВОРОБА ОСЛЕРА–РЕНДЮ–ВЕБЕРА

Д.В. ЩЕГЛОВ<sup>1</sup>, Н.М. НОСЕНКО<sup>2</sup>, С.В. КОНОТОПЧИК<sup>1</sup>, С.В. ЧЕБАНЮК<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Артеріовенозні мальформації, аневризми інтракраніальних судин — судинні аномалії, які є причиною гострого порушення мозкового кровообігу. Мальформації судин мозку найчастіше є ізольованим ураженням, але можуть бути виявом спадкової геморагічної телеангіектазії або іншої судинної дисплазії.

Спадкова геморагічна телеангіектазія, або хвороба Ослера–Рендю–Вебера, — спадкове захворювання, в основі якого лежить порушення ангиогенезу. Успадковується за автосомно-домінантним типом. Це захворювання виявляється наявністю артеріовенозних мальформацій, шунтів та аневризм судин внутрішніх органів, множинними телеангіектазіями на шкірі, слизових і серозних оболонках. Утворення патологічних судинних структур можливе протягом усього життя хворого. Клінічні вияви залежать від локалізації та розмірів судинних аномалій. У таких пацієнтів можуть спостерігатися носові та шлунково-кишкові кровотечі, шкірні телеангіектазії, артеріовенозні мальформації легень, печінки. При ураженні центральної нервової системи артеріовенозні мальформації є причиною гострого порушення мозкового кровообігу. Для спадкової геморагічної телеангіектазії характерна політопність локалізації судинних аномалій. Перші симптоми можуть виявитися в будь-якому віці під маскою інших захворювань.

Наведено огляд літератури, присвяченій особливостям перебігу захворювання та можливостям діагностики. Проаналізовано консервативні та хірургічні методи лікування. Представлено два клінічних випадки пацієнтів з різними виявами хвороби Ослера–Рендю–Вебера.

**Ключові слова:** артеріовенозні мальформації, спадкова геморагічна телеангіектазія, хвороба Ослера–Рендю–Вебера, діагностика.

## HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA OR OSLER–RENDU–WEBER DISEASE

D.V. SCHEGLOV<sup>1</sup>, N.N. NOSENKO<sup>2</sup>, S.V. KONOTOPCHYK<sup>1</sup>, S.V. CHEBANYUK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SO «Scientific-practical Centre of Endovascular Neuroradiology NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Arteriovenous malformations, aneurysms of intracranial vessels are vascular anomalies. They are the cause of acute stroke. Hereditary hemorrhagic telangiectasia or Osler–Rendu–Weber Disease — a hereditary disease that is caused by a violation of angiogenesis. That is inherited in an autosomal dominant manner. The disease is manifested by the presence of arteriovenous malformations, aneurysms and grafts of internal organs, multiple telangiectasias of skin, of mucous and of serous membranes. The formation of pathological vascular structures can be during of all life of the patient. Clinical manifestations depend on the location and size of vascular anomalies. Nasal and gastrointestinal bleeding, skin telangiectasia, arteriovenous malformations of the lungs, the liver can be observed in these patients. Arteriovenous malformations in the central nervous system are the cause of acute stroke in the patient with Osler–Rendu–Weber Disease. Vascular anomalies are located in different organs in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The first symptoms may be of any age and be similar to other diseases.

A literature review was made on the problem characteristics of the hereditary hemorrhagic telangiectasia, and diagnostic capabilities in the article. Analysis of possible conservative and surgical treatment was performed. Two clinical cases of patients presented with various manifestations of the Osler–Rendu–Weber Disease.

**Key words:** arteriovenous malformations, hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler–Rendu–Weber Disease, diagnosis.