



*В.М. Рудіченко*

## Спадкова геморагічна телеангіектазія (хвороба Рандю — Ослера — Вебера): теоретичні та клінічні дані

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті наведено теоретичні й клінічні дані про спадкову геморагічну телеангіектазію та її лікування. Семіотичні для неї клінічні симптоми підтверджують наявність хвороби, коли у пацієнта виявлено принаймні 3—4 критерії, а саме: епістаксис (носова кровотеча), телеангіектазії слизової, шкірної та гастроінтестинальної локалізації, артеріо-венозні мальформації, які найчастіше уражують басейни легеневого, печінкового та церебрального кровообігу, та домінантне родинне наслідування (аутосомний домінантний стан унаслідок одиначної мутації в певних генах). У хворих зазвичай буває залізодефіцит, найчастіше зумовлений хронічною крововтратою через гастроінтестинальні та назальні телеангіектазії.

**Ключові слова:** спадкова геморагічна телеангіектазія, хвороба Рандю — Ослера — Вебера, первинна медико-санітарна допомога, загальна лікарська практика.

Спадкова геморагічна телеангіектазія (СГТ, *Chereditary hemorrhagic telangiectasia*, ННТ), також відома як хвороба Рандю — Ослера — Вебера [24, 44, 45], є судинною патологією, що успадковується як аутосомно-домінантний розлад. За даними епідеміологічних досліджень, це природжена рідкісна судинна хвороба [7, 50].

СГТ передається як аутосомний домінантний стан унаслідок одиначної мутації в генах ендогліну (*Endoglin*, *ENG*; СГТ 1-го типу (СГТ 1) [39], активін-рецептороподібної кінрази 1 (*Activin Receptor-Like Kinase 1*, *ACVRL1/ALK1*; СГТ 2-го типу (СГТ 2) [26] або *MADH4/SMAD4* (комбінований синдром ювенільного поліпозу та СГТ, *JPHT*) [21]. Залучення всіх цих генів у регульовальний сигнальний шлях дії трансформувального фактора росту (*TGF-β*, *transforming growth factor*, *TGF-β*) є успадкованим механізмом у патогенезі СГТ [14]. Існує щонайменше ще два неідентифікованих гени, які можуть спричинити СГТ: СГТ 3 — поміж 141.9 та 146.4 Мб на хромосомі 5q [6, 45] і СГТ 4 — на хромосомі 7p поміж *D7S2252* та *D7S510.130* [2]. Гени, які мутировали при СГТ, кодують протеїни, котрі опосередковують регульовальний сигнальний вплив надродини (суперродини) *TGF-β*. Члени цієї надродини, такі як *TGF-β*, кісткові морфогенетичні протеїни, активіни, нодали, ростові/диференціювальні фактори та інгібіни,

регулюють різні функції клітини зв'язуванням із гетеромерним комплексом трансмембранових серин/треонінкіназних рецепторів I та II типів [42]. Понад 600 видів мутацій було виявлено в *ENG* та *ACVRL1* у хворих з СГТ (база даних мутацій при СГТ: <http://www.arup.utah.edu/database/hht/webcite>). Мутації можуть бути від одиначних базово-парних змін до значних видалень множинних екзонів. Нещодавно також виявлено патогенні мутації, які залучають 5'UTR ділянку *ENG*, значно змінюючи первинні природні структури [8, 28].

Таким чином, мутація гена ендогліну є відповідальною за СГТ 1, активін-рецептороподібної кінрази — за СГТ 2, а *SMAD4* генна мутація — за рідкісний синдром поєднання СГТ з ювенільним поліпозом (*JPHT*). Мутації в цих трьох генах відповідають майже за всі випадки СГТ [12, 43]. Мутації при СГТ 1 пов'язані зі збільшеною частотою легневих артеріо-венозних мальформацій, водночас як мутації при СГТ 2, схоже, пов'язані з печінковими ураженнями [23, 47].

Поширеність патології у Великобританії становить приблизно 1 на 40 000, з однаковим розподілом поміж чоловіками та жінками [23, 40]. Однак вона може варіювати залежно від етнічності та географічного розташування [23, 48].

Клінічними симптомами, які семіотичні для СГТ, є так звані критерії Курасао [19, 44]. Вони підтверджують наявність хвороби, коли принаймні 3 або 4 критерії наявні у пацієнта. До них належать: епістаксис (носова кровотеча), телеангіектазії слизової оболонки, шкірної та гастроінтестинальної локалізації, артеріо-венозні мальформації, які найчастіше виявляють у басейнах леге-

Стаття надійшла до редакції 13 січня 2015 р.

Рудіченко Віталій Михайлович, к. мед. н., доц. кафедри загальної практики (сімейної медицини)

Тел. (044) 502-64-21

E-mail: rudichenko-vm@ukr.net

невого, печінкового та церебрального кровообігу, й домінантне родинне успадкування [22, 45].

Пацієнти із СГТ зазвичай мають залізодефіцит, що найчастіше зумовлюється хронічною крововтратою через гастроінтестинальні та назальні телеангіектазії [4, 13, 24, 37, 44]. У таких хворих важлива оцінка серед інших показників анемії ретикулоцитозу, характерного для активності кісткового мозку як відповідь на крововтрату та прогресуючу анемію [16]. У понад половини хворих виявляють вісцеральні артеріовенозні мальформації, коли потрібний більший від нормального серцевий викид для компенсування кровотоку через печінкові [4] та/або легеневі [49] артеріовенозні мальформації.

Особливостями клінічного ведення хворого лікарем загальної практики — сімейної медицини (ЗПСМ) — є те, що стан пацієнта пов'язаний, перш за все, з частими носовими кровотечами, які починаються до 16 років у понад половини хворих. Понад 90 % пацієнтів із СГТ скаржаться на часті носові кровотечі до 30 років [40]. Зрідка вони створюють проблеми для лікаря ЗПСМ у дітей та підлітків. Однак первинними ознаками СГТ у дитини можуть бути носові кровотечі, які є тяжчими та частішими, ніж у інших дітей. У дорослих неконтрольований епістаксис зумовлений телеангіектазіями і може долучатися до залізодефіцитної анемії. Призначають антифібринолітики, естрогенову або прогестеронову, лазерну терапію, хірургічні види лікування та емболізацію [23].

При СГТ телеангіектазії можуть також бути на обличчі, губах, язика, оральній слизовій оболонці, яснах, кон'юнктиві, тулубі, руках та кінчиках пальців. Кровотеча зазвичай помірна та часто легко контролюється лазерною абляцією [23].

Гастроінтестинальні телеангіектазії виявляють у шлунку, кишечнику. Це може бути клінічно значимим та впливати на тактику ведення лікарем ЗПСМ у 15—30 % пацієнтів і пов'язаним із гострою або хронічною кровотечею. Така втрата крові до 30 років спостерігається рідко. Якщо неконтрольована, то може призводити до залізодефіцитної анемії. Призначають естрогенову і прогестеронову терапію, антифібринолітичні препарати та лазерну терапію для зниження крововтрати. Потребу в трансфузіях крові для корекції залізодефіцитної анемії лікар первинної ланки вирішує на підставі ступеня й тривалості крововтрати [23].

Подальша маніфестація СГТ — артеріовенозна мальформація. Поширеність легеневої артеріовенозної мальформації у хворих із СГТ віком понад 30 років становить 5—30 %. Може не бути симптомів або спостерігається клініка масивної кровотечі чи гемоптитизу (кровохаркання), зумовленого тора-

кальною геморагією. Можуть бути симптоми гіпоксемії з ядухою, ціанозом, пальцями у вигляді барабаних паличок та поліцитемією, що свідчить про потребу в шунтуванні «справа-наліво». Мозковий абсцес та інсульт є вторинними щодо тромбів, які через шунтування проходять легеньми й потенційно небезпечні для життя. Такі пацієнти потребують тривалого обстеження та спостереження. Емболізація є головним методом лікування, а в разі його неефективності вдаються до хірургічного втручання. У подальшому проводять скринінг для виявлення росту або реканалізації ідентифікованих і лікованих мальформацій та нових уражень [23].

Печінкові артеріовенозні мальформації спостерігаються у 70 % пацієнтів із СГТ. Більшість із них «мовчазні», але можуть провокувати застійну серцеву недостатність, портальну гіпертензію та, рідше, печінкову недостатність з чи без енцефалопатії. Неврологічні вияви можуть бути у 10—15 % пацієнтів із СГТ. Вони маніфестують у старшому віці та призводять до транзиторної ішемічної атаки, ішемічного інсульту і мозкового абсцесу, що спостерігається в разі шунтування «справа-наліво». Артеріовенозні мальформації головного та спинного мозку можуть спровокувати значну та загрозову геморагію [23].

Гематемезис, або мелену, можна передбачити у 33 % пацієнтів із СГТ [29]. Приблизно половина таких хворих потребує трансфузії крові для підтримувальної терапії [47]. У Данії в загальній популяції хворих із маніфестною СГТ 9 % пацієнтів отримували принаймні 6 од. крові за 6 міс та були зараховані до групи хворих зі значною крововтратою [29]. Телеангіектазії спостерігалися у всіх пацієнтів. Ендоскопія підтвердила значну кількість телеангіектазій у подібній когорті пацієнтів із СГТ у Сполучених Штатах Америки. У них виявляли виразну крововтрату (середній рівень гемоглобіну не перевищував 80 г/л). Під час ендоскопії ідентифіковано ураження в стравоході, шлунку, дванадцятипалій, порожній та товстій кишках. При цьому у пацієнтів із понад 20 телеангіектазіями, візуалізованими під час езофагогастроуденоскопії, був значно нижчий середній рівень гемоглобіну порівняно з тими, у кого було менше уражень (79 г/л порівняно з 94 г/л;  $p = 0,007$ ). Вони потребували більших трансфузій крові [38]. Однак постійне лікування гастроінтестинальної кровотечі з досягненням оптимального рівня, включаючи як медикаментозні, так і ендоскопічні методи, зрідка можливе у трансфузійно залежних пацієнтів із СГТ.

СГТ маніфестує серцевою недостатністю або легеневою гіпертензією. При цьому найчастіше спостерігається серцева недостатність з високим

викидом унаслідок системного шунта, який належить до артеріовенозної мальформації. Медичне ведення за такого стану може передбачати емболізацію артеріовенозної мальформації, печінкову трансплантацію та застосування бевацизумабу [43]. Бевацизумаб, який належить до групи моноклональних антитіл, що інгібує активність судинного ендотеліального фактора росту, був первинно затверджений для лікування метастатичного раку товстої кишки. У французькому дослідженні 20/24 СГТ пацієнтів із великими печінковими артеріовенозними мальформаціями та високим серцевим викидом продемонстрували повну або часткову нормалізацію серцевого індексу. У дозі 5 мг/кг кожні 2 тиж бевацизумаб знижував серцевий індекс до цілком нормальних значень у 21 % випадків та зменшував його в 65 %, проте виявився неефективним у 13 % після 6 міс застосування. Він також знижував ядуху та легеневу гіпертензію, відповідно до показників Нью-Йоркської серцевої асоціації [11]. У тому ж дослідженні вивчали й вплив транексамової кислоти, яка стимулює експресію активін-рецептороподібної кінази 1 та ендогліновий шлях. Продемонстровано її ефективність у разі носової кровотечі, зумовленої СГТ [11, 32]. Однак її роль у веденні СН як індивідуального агента або в комбінації з бевацизумабом остаточно не оцінено.

Серед сукупності медикаментозних признаков потенційно використовують талідомід, оскільки знижує виразність та частоту носових кровотеч у пацієнтів із СГТ за посередництвом механізму, який підвищує стабілізацію кровоносних судин [33]. Механізм дії також пов'язаний із дозріванням кровоносних судин, що може бути корисним для зниження негативного внеску артеріовенозних мальформацій до гастроінтестинальних кровотеч [33].

Переваги внутрішньовенного застосування заліза над трансфузіями крові у хворих із СГТ передбачають [47]:

- зниження ризику контакту з небезпечними продуктами крові (наприклад, пріони);
- зниження ризику, пов'язаного з процедурою переливання крові;
- зниження ризику продукції антитіл, що впливає на майбутню перехресну реактивність стосовно трансфузій крові/трансплантата, якщо в ньому буде потреба;
- цінові переваги;
- полегшене досягнення нормального («фізіологічного») рівня гемоглобіну для індивідуальних пацієнтів;
- швидкість та надійність щодо поповнення запасів заліза;

- швидкі високодозові та високозамісні можливості;
- клінічна зручність, оскільки внутрішньовенне залізо не потребує заморожування та має тривалий строк зберігання без проблем сумісності;
- якщо певні групи пацієнтів через особливі причини відмовляються від трансфузій крові;
- на додаток до клінічних економічні переваги використання внутрішньовенного заліза є також важливими.

Однак первинне внутрішньовенне застосування заліза може зумовлювати певну реакцію. Часто спостерігається разова реакція на інфузію заліза під час першого застосування. Вона незначна й минає приблизно через 5 хв після введення пробної дози. Хворі характеризують її як «некомфортний приплив» до обличчя, без кардіоваскулярних виявів (наприклад, гіпотензія), диспное чи симптомів, які можуть нагадувати алергічну реакцію. Такий тип відповіді з наявними симптомами, але без гемодинамічних порушень, ознак шоку, який швидко зникає без лікування та не поновлюється під час повторного введення, вперше описав Фішбеїн. Його називають реакцією Фішбеїна на внутрішньовенне введення заліза [1]. Зазвичай після такої ранньої реакції всі подальші інфузії проводять без небезпечних подій, вони можуть бути основою терапії первинної ланки анемії протягом років та забезпечити підтримку належної якості життя.

Під час практичних занять у процесі підготовки лікарів ЗПСМ на додипломному етапі ми обговорюємо стратегію клінічного ведення пацієнта з розгорнутою клінікою залізодефіцитної анемії, а саме:

- запобігання втраті крові;
- постійна корекція анемії, пов'язаної з втратою крові;
- спостереження за хворим та проведення належних досліджень зі скринінгом вікових потенційних ускладнень.

На практичних заняттях державною та англійською мовами широко застосовуємо інформаційно-комунікативні засоби телемедицини. Звернення до інформаційного ресурсу <http://www.agur.utah.edu/database/hht/> website надає змогу в режимі on-line проводити аналіз англомовної інформації з різних актуальних проблем медицини, обговорювати клінічні ситуації з аналізом клініко-морфологічних паралелей, робити миттєвий запит щодо літературних джерел. Також широко використовуємо такі джерела: <http://www.telangiectasia.co.uk/> website, [www.imperial.ac.uk/medicine/HNTsurvey2012](http://www.imperial.ac.uk/medicine/HNTsurvey2012) website.

Таким чином, СГТ діагностують на підставі наявності трьох із чотирьох симптомів: спонтан-

ний епістаксис, шкірні телеангіектазії, артеріовенозні мальформації у внутрішніх органах та родинний характер захворювання [20, 34, 35, 41]. Поширеність СГТ у молодій популяції перебуває в діапазоні від 1 : 50 000 до 1 : 100 000 [27]. СГТ зумовлюють мутації в групі генів, які кодують каскад трансмітерів TGF- $\beta$ /BMP, тобто гени ENG, ACVRL1 (ALK1), SMAD4, а також ще не ідентифіковані два інші гени. СГТ — спадковий аутосомно-домінантний розлад. Мутації генів ENG, ACVRL1 є основою для відокремлення двох типів СГТ — СГТ 1 та СГТ 2. Вони різні за характером та вмістом на хромосомі, залучені до патологічних генних змін. Телеангіектазії оральної та назальної слизової оболонки частіше бувають при СГТ 1, ніж СГТ 2. З іншого боку, у пацієнтів із СГТ 2 частіше виявляють шкірні ураження й у молодшому віці. За обох типів кількість змін наростає з віком. Шкірні зміни, особливо такі, що поширюються на обличчя, частіше бувають у жінок з СГТ 1 порівняно з чоловіками [36]. СГТ сприяє утворенню злоякісних неоплазм. За даними деяких авторів, СГТ співіснують зі злоякісними неоплазмами шкіри, грудей, печінки, сечового міхура та товстої кишки [20, 30]. Хвороба Рандю — Ослера — Вебера — стан, для якого характерні численні артеріовенозні мальформації [27]. У класифікації судинних порушень, де, передусім, розподіляють на мальформації повільного та швидкого кровотоку, СГТ зараховують до повільного. Відсутність капілярів між артеріальним та венозним кровообігом зумовлює прямий контакт між цими кровоносними ланками. Такий стан призводить до спонтанних кровотеч та кровотеч, що повертаються. Клінічна картина змінюється з часом. Перші симптоми з'являються у підлітковому віці. Переважно це епізоди епістаксису, що повертається, які часто відбуваються вночі. Найбільш уразливими для кровотеч місцями є передня частина носа, середня раковина та дно. Місце та морфологія назальних телеангіектазій змінюються з віком, залежно від лікування та стану носової перегородки [3, 18, 31, 46]. Телеангіектазії також уражують шкіру та слизову оболонку, призводячи до масивних кровотеч навіть після незначних уражень. Найчастіше вони локалізуються на обличчі, носі, пальцях, вушних раковинах, губах, оральній та фарингальній слизовій оболонці. Телеангіектазії діагностично не є специфічними. Вони зазвичай набувають форми маленьких червоних утворень, що бліднішають після натискання. У 30 % пацієнтів з'являються до 20 років, а у третини — перед 40. Спостерігалися у шестирічної дитини. У 25 % пацієнтів виявляють екстраназальні геморагії, які зазвичай є самообмежувальними. Однак у 12 % вони пролонговані та потребують

лікування. Кровотечі часто можуть походити з базальної та основної частини язика, а також із пальців і супраклавікулярної ямки. Що раніше уражуються шкіра та слизові оболонки, то вищий ризик кровотеч [17]. Лікар ЗПСМ або дерматолог найчастіше першими діагностують та лікують хворобу, таким чином запобігаючи ускладненням. У разі видимих судинних уражень ретельний збір лікарем первинної ланки анамнезу вкрай потрібен для підтвердження родинної спадковості, яка супроводжується спонтанними кровотечами, особливо з носа, ротової порожнини, травного каналу. За масивних кровотеч із носа або травного каналу протипоказані протизапальні й антикоагулянтні препарати. Під час реалізації програми ведення такого хворого в амбулаторно-поліклінічних умовах лікар ЗПСМ повинен також виявляти можливі легеневі, серцеві, печінкові та неврологічні порушення, а також анемію й поліцитемію. Прикриття антибіотиком потрібне перед кожним інвазивним та дентальним вторгненням через ризик легеневої артеріовенозних мальформацій. У пацієнтів із діагнозом СГТ потрібно регулярно визначати рівень заліза та інші показники для запобігання розвитку анемії. Програмою ведення пацієнтів із СГТ передбачено такі діагностичні процедури: магнітно-резонансну томографію голови, ультразвукове дослідження або комп'ютерну томографію печінки, контрастну ехокардіографію та вимірювання систолічного тиску в легеневій артерії для виявлення легеневої гіпертензії. Важливо диференціювати телеангіектазії при синдромах Рандю — Ослера — Вебера та атаксії-телеангіектазії, природжених доброякісних телеангіектазіях та васкулярних ураженнях у разі хронічних печінкових розладів. Послідовна фотокоагуляція із застосуванням аргонного лазера та склеротерапія ефективні щодо зупинки кровотеч із слизової оболонки ротової порожнини [15, 25]. Телеангіектазії на обличчі, які псуєть зовнішній вигляд, видаляють за допомогою кольорового лазера [9]. У літніх людей згадані зміни впливають на стан внутрішніх органів. Так, у 25 % пацієнтів віком 50 років та старше бувають кровотечі з травного каналу. Кровотечі в мозок, легені, підшлункову залозу та печінку спостерігаються рідко [5]. У більшості випадків до фатальних наслідків призводять масивні легеневі, мозкові кровотечі та з травного каналу [10]. Для лікування епістаксису застосовують лубриканти, антифібринолітичні препарати, лазерну абляцію, дермопластичну операцію на назальній перегородці та системні або топічні гормони на назальну слизову оболонку [3, 18, 31, 46]. Кровотечі з травного каналу лікують за допомогою ендоскопічних процедур або сегментарних хірургічних резекцій. У разі мен-



ших кровотеч призначають гормональні та антифібринолітичні препарати [5].

Під час практичних занять для лікарів ЗПСМ ми наголошуємо, що спільною проблемою хворих на СГТ, яку повинен вчасно та постійно розв'язувати лікар ЗПСМ, є сидеропенічна анемія. Для запобігання їй і нормалізації широко застосовують препарати заліза. Кровотечі, які повертаються, часто потребують трансфузій крові, а легеневої або церебральної СГТ — хірургічного втручання. З іншого боку, печінкові судинні зміни часто асимптомні, але можуть призводити до необоротного ураження печінки, її цирозу та поглиблення циркуляторної недостатності.

## Література

- Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 1502—1604.
- Bayrak-Toydemir P., McDonald J., Akarsu N. et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7 // *Am. J. Med. Genet.* — 2006. — Vol. 140. — P. 2155—2162.
- Bruzgiewlewicz A., Brożek-Madra E., Osuch-Wójcikiewicz E. et al. Difficulties in the treatment of epistaxis in Rendu-Osler-Weber disease // *Otolaryngol.* — 2006. — N 5. — P. 97—102.
- Buscarini E., Leandro G., Conte D. et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56. — P. 2166—2178.
- Chamberlain S.M., Patel J., Carter-Balart J. et al. Evaluation of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with video capsule endoscopy: a single center prospective study // *Endoscopy*. — 2007. — Vol. 39. — P. 516—520.
- Cole S.G., Begbie M.E., Wallace G.M.F., Shovlin C.L. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5 // *J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 42. — P. 577—582.
- Dakeishi M., Shioya T., Wada Y. et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan // *Hum. Mut.* — 2002. — N 19. — P. 140—148.
- Damjanovich K., Langa C., Blanco F.J. et al. 5'UTR mutations of ENG cause hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2011. — N 6. — P. 85.
- Dave R.U., Mahaffey P.J., Monk B.E. Cutaneous lesions in hereditary haemorrhagic telangiectasia: successful treatment with the tunable dye laser // *J. Cutan. Laser Ther.* — 2000. — N 2. — P. 191—193.
- Di Gennaro L., Ramunni A., Suppressa P. et al. Asymptomatic microhematuria: an indication of hereditary hemorrhagic telangiectasia? // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 173. — P. 106—109.
- Dupuis-Girod S., Ginon I., Saurin J.C. et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output // *J. A. M. A.* — 2012. — Vol. 307. — P. 948—955.
- Faughnan M.E., Granton J.T., Young L.H. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia // *Europ. Respir. J.* — 2009. — Vol. 33. — P. 1186—1194.
- Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia // *J. Med. Genet.* — 2011. — Vol. 48. — P. 73—87.
- Fernandez A., Sanz-Rodriguez F., Zarrabeitia R. et al. Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and expression analysis of ENG and ALK1 // *Hum. Mutat.* — 2006. — Vol. 27. — P. 295 p.
- Finkbeiner R.L. Progressive laser treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia of the gingival: case report // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 2004. — N 24. — P. 288—294.
- Finnamore H., Le Couteur J., Hickson M. et al. Hemorrhage-adjusted iron requirements, hematinics and hepcidin define hereditary hemorrhagic telangiectasia as a model of hemorrhagic iron deficiency // *PLoS ONE*. — 2013. — N 8. — e76516.
- Folz B.J., Lippert B.M., Wollstein A.C. et al. Mucocutaneous telangiectases of the head and neck in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia — analysis of distribution and symptoms // *Europ. J. Dermatol.* — 2004. — N 14. — P. 407—411.
- Folz B.J., Wollstein A.C., Lippert B.M., Werner J.A. Morphology and distribution of nasal telangiectasia in HHT-patients with epistaxis // *Am. J. Rhinol.* — 2005. — N 19. — P. 65—70.
- Fontalba A., Fernández-Luna J.L., Zarrabeitia R. et al. Copy number variations in endoglin locus: mapping of large deletions in Spanish families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 // *B. M. C. Medical Genetics*. — 2013. — N 14. — P. 121—129.
- Gajda S., Szczepanik A.M., Misiak A., Szczepanik A.B. Excision of the rectum due to carcinoma in patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 2011. — Vol. 31. — P. 45—47.
- Gallione C., Aylsworth A.S., Beis J. et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome // *Am. J. Med. Genet.* — 2010. — Vol. 152. — P. 333—339.
- Govani F.S., Shovlin C.L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review // *Europ. J. Hum. Genet.* — 2009. — N 17. — P. 860—871.
- Grand'Maison A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Can. Med. Assoc. J.* — 2009. — Vol. 180. — P. 833—835.
- Guttmacher A.E., Marchuk D.A., White R.I. Hereditary hemorrhagic telangiectasia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 918—924.
- Hopp R.N., De Siqueira D.C., Sena-Filho M., Jorge J. Oral vascular malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report // *Spec. Care Dentist.* — 2012. — Vol. 32. — P. 11—14.
- Johnson D.W., Berg J.N., Gallione C.J. et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to

- chromosome 12 // *Genome Res.* — 1995. — N 5. — P. 21–28.
27. Kamiński B., Błochowiak K., Olek-Hrab K. et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia in a patient taking anticoagulant drugs who has sustained facial trauma // *Postep. Derm. Alergol.* — 2013. — Vol. 30. — P. 199–202.
  28. Kim M.J., Kim S.T., Lee H.D. et al. Clinical and genetic analyses of three Korean families with hereditary hemorrhagic telangiectasia // *B.M.C. Med. Genet.* — 2011. — N 12. — 130 p.
  29. Kjeldsen A.D., Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 415–418.
  30. Kluger N., Riviere S., Coupier I. Association of hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber syndrome) and malignant melanoma in two patients // *Melanoma Res.* — 2007. — N 17. — P. 201–203.
  31. Kostrzewska-Poczekaj M., Wróbel M., Rydzanicz M. et al. Analysis of molecular background of hereditary haemorrhagic telangiectasia in Rendu–Osler–Weber disease — preliminary results // *Otolaryngol.* — 2008. — Vol. 62. — P. 700–704.
  32. Lacout A., Marcy P.Y., El Hajjam M., Lacombe P. Tranexamic acid-bevacizumab synergy in HHT patients presenting pulmonary arteriovenous malformations // *Med. Hypotheses.* — 2012. — Vol. 79. — P. 605–606.
  33. Lebrin F., Srun S., Raymond K. et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Nat. Med.* — 2010. — Vol. 16. — P. 420–428.
  34. Lee H.E., Sagong C., Yeo K.Y. et al. A case of hereditary haemorrhagic telangiectasia // *Ann. Dermatol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 206–208.
  35. Lenato G.M., Guanti G. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): genetic and molecular aspects // *Curr. Pharm. Des.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1173–1193.
  36. Letteboer T.G., Mager H.J., Snijder R.J. et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Am. J. Med. Genet.* — 2008. — N 1. — P. 2733–2739.
  37. Livesey J.A., Manning R., Meek J.H. et al. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Thorax.* — 2012. — Vol. 67. — P. 328–333.
  38. Longacre A.V., Gross C.P., Gallitelli M. et al. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 59–65.
  39. McAllister K.A., Grogg K.M., Johnson D.W. et al. ENG, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1 // *Nat. Genet.* — 1994. — N 8. — P. 345–351.
  40. Porteus M.E., Burn J., Procter S.J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis // *J. Med. Genet.* — 1992. — Vol. 29. — P. 527–530.
  41. Sabbà C., Gallitelli M., Pasculli G. et al. HHT: a rare disease with a broad spectrum of clinical aspects // *Curr. Pharm. Des.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1217–1220.
  42. Santibañez J.F., Quintanilla M., Bernabeu C. TGF- $\beta$ /TGF- $\beta$  receptor system and its role in physiological and pathological conditions // *Clin. Sci. (Lond.)* — 2011. — Vol. 121. — P. 233–251.
  43. Seethala S., Shah H., Knollmann F. et al. Radiofrequency ablation of post-incisional atrial flutter and high-output heart failure in a patient with interrupted inferior vena cava and hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Hellenic J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 54. — P. 474–479.
  44. Shovlin C.L. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment // *Blood Rev.* — 2010. — Vol. 24. — P. 203–219.
  45. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber syndrome) // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 91. — P. 66–67.
  46. Skorek A., Stankiewicz C. The problems in diagnosis and management of Rendu–Osler–Weber disease // *Otolaryngol.* — 2010. — N 9. — P. 155–159.
  47. Stross P. Woman presenting with chronic iron deficiency anemia associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report // *Drug. Healthc. Pat. Saf.* — 2013. — N 5. — P. 203–210.
  48. Westermann C.J., Rosina A.F., De Vries V., de Coteau P.A. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of The Netherlands Antilles: a family screening // *Am. J. Med. Genet.* — 2003. — 116A. — P. 324–328.
  49. Whyte M.K., Hughes J.M., Jackson J.E. et al. Cardiopulmonary response to exercise in patients with intrapulmonary vascular shunts // *J. Appl. Physiol.* — 1993. — Vol. 75. — P. 321–328.
  50. Zarrabeitia R., Albiñana V., Salcedo M. et al. A review on clinical management and pharmacological therapy on hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2010. — N 8. — P. 473–481.

*В.М. Рудиченко*

## **Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю — Ослера — Вебера): теоретические и клинические данные**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В статье приведены теоретические и клинические данные о наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ) и ее лечении. Клинические симптомы, семиотичные для НГТ, подтверждают диагноз болезни, если, по меньшей мере, 3 или 4 критерия присутствуют у пациента: эпистаксис (носовое кровотечение), телеангиэктазии слизистой, кожной и гастроинтестинальной локализации, артериовенозные мальформации, которые чаще всего поражают бассейны легочного, печеночного и церебрального кровообращения, и доминантное семейное наследование (аутосомное доминантное состояние вследствие единичной мутации в определенных генах). У больных, как правило, выявляют железодефицит, который чаще всего обуславливается хронической кровопотерей из-за гастроинтестинальных и назальных телеангиэктазий.

**Ключевые слова:** наследственная геморрагическая телеангиэктазия, болезнь Рандю — Ослера — Вебера, первичная медико-санитарная помощь, общая врачебная практика.

*V.M. Rudichenko*

## **Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu — Osler — Weber disease): theoretical and clinical data**

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents theoretical and clinical data on the hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). Clinical symptoms, which are semiotic for HHT confirm the presence of the disease when at least, three or four criteria revealed in a patient: epistaxis (nasal bleeding), mucous, skin and gastrointestinal telangiectases, arteriovenous malformations in pulmonary, hepatic and cerebral circulation and dominant familial type of the disease (autosomic-dominant type of inheritance). Patients with HHT usually have iron deficiency, mostly often associated with to chronic bleeding due to gastrointestinal and nasal telangiectases.

**Key words:** hereditary hemorrhagic telangiectasia, Rendu—Osler—Weber disease, primary care, general medical practice.