

Doi: 10.52341/20738080\_2025\_138\_5\_35

**БОЛЕЗНЬ РАНДЮ–ОСЛЕРА–ВЕБЕРА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА****ЗУЕВА Е. В.,**

начальник Клинического госпиталя – врач ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Волгоградской области», врач высшей категории, [ezueva14@mvd.ru](mailto:ezueva14@mvd.ru)

**САВЧЕНКО О. В.,**

начальник терапевтического отделения Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Волгоградской области», врач высшей категории, [sava110658@mail.ru](mailto:sava110658@mail.ru)

**ЛЕВШОВА А. О.,**

врач-терапевт терапевтического отделения Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Волгоградской области», врач высшей категории, [volgograd7@yandex.ru](mailto:volgograd7@yandex.ru)

**ТУРКИНА С. В.,**

д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, [turkinasv@rambler.ru](mailto:turkinasv@rambler.ru)

**КОНЬКОВ А. В.,**

член-корреспондент АВН России, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», заслуженный врач Российской Федерации, полковник в.н. службы в отставке, [avkonkov@mail.ru](mailto:avkonkov@mail.ru)

**Представлены обзор литературы и клинический случай по теме наследственной геморрагической телеангиэктазии. Рассмотрены современные диагностические принципы, позволяющие определить диагноз и методы лечения заболевания.**

**Ключевые слова:** наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю–Ослера–Вебера), клинический случай, диагностика, дифференциальная диагностика.

**RENDU–OSLER–WEBER DISEASE IN THE PHYSICIAN'S PRACTICE**

Zueva E., Savchenko O., Levshova A., Turkina S., Kon'kov A.

This paper presents review of literature and clinical case concerning hereditary hemorrhagic telangiectasia, as well as modern diagnostic principles making it possible to determine diagnosis and methods of treatment of the disease.

**Key words:** hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease), clinical case, diagnostics, differential diagnostics.

**Введение**

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия – НГТ) – аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется поражением кровеносных сосудов, проявляясь множественными слизисто-кожными телеангиэктазиями, артериовенозными мальформациями (АВМ) и геморрагическим синдромом. Телеангиэктазии и АВМ могут локализоваться в носоглотке, центральной нервной системе, легких, печени и селезенке, а также мочевыводящих путях, ЖКТ, туловище, конечностях [1]. Наиболее распространенным проявлением является рецидивирующее и тяжелое носовое кровотечение, часто приводящее к тяжелой анемии, которая требует переливания крови.

Частота встречаемости этого заболевания оценивается как 1 на 5000 или 1 на 10000 чел. во всем мире, при этом заболеваемость не зависит от пола [2].

Диагностика НГТ, как правило, запаздывает [3]. По данным *P. Pierucci et al.* [3], из 233 исследуемых только 88 чел. были продиагностированы при первом обращении за медицинской помощью. У остальных больных диагностическая задержка от момента возникновения симптомов до обращения за медицинской помощью составила в среднем 25,7 года.

У пациентов с НГТ обычно обнаруживаются возрастная пенетрантность и изменчивая фенотипическая экспрессия. У 97% лиц с определенным клиническим диагнозом НГТ выявляется причинная мутация в одном из следующих генов: *ENG* (НГТ тип 1), *ACVRL1* (НГТ тип 2) и *SMAD4* (ювенильный полипоз, НГТ перекрест) [4]. При первом варианте (НГТ1) отмечается мутация гена эндоглина (*ENG*), который располагается на длинном плече хромосомы 9. Второй вариант (НГТ2) часто встречается среди пациентов и детерминирован мутацией гена *ACVRL1*, который располагается на хромосоме 12 (12q11q14) и кодирует рецептор клеточной поверхности (*activin receptor-like kinase 1*). На первые два типа (НГТ 1 и 2) приходится около 85% случаев. Кроме того, выделяют уникальную форму НГТ6, детерминированную мутацией белка гена *SMAD4*, расположенного на 18q21.2, проявляющуюся типичной клинической картиной НГТ и симптомами ювенильного полипоза.

Эти мутации влияют на путь *TGFβ* (трансформирующий фактор роста бета), нарушая ключевой баланс между индукторами и ингибиторами ангиогенеза в пользу ангиогенеза и последующего развития множественных телеангиэктазий и АВМ в различных областях тела. Начало симптомов может быть отложено до четвертого десятилетия жизни ( $\approx 90\%$  пациентов проявляются к возрасту 40 лет) или на более поздний срок [5].

НГТ характеризуется наличием множественных АВМ, в которых отсутствуют промежуточные капилляры и которые приводят к прямым связям между артериями и венами. Небольшие АВМ называются телеангиэктазиями (ТАЭ). ТАЭ наиболее заметны на губах, языке, лице и пальцах, а также на слизистой оболочке носа, щек и ЖКТ. Они выглядят как розовые или красные, точечные или размером с булавочную головку поражения, а иногда – как более крупные, даже приподнятые фиолетовые поражения, отличаясь от петехий и ангиом своей способностью бледнеть при надавливании, а затем немедленно заполняться. Из-за своих тонких стенок, узких извилистых путей и близости к поверхности кожи или слизистой оболочки они могут разрываться и кровоточить, иногда с минимальной травмой или без нее. Поскольку сократительные элементы в стенке сосуда отсутствуют, а артериальное соединение непосредственное, кровотечение из них может быть сильным, и его трудно остановить. Термин «АВМ» обычно относится к крупным ТАЭ – диаметром более нескольких миллиметров, а иногда и до нескольких сантиметров. АВМ чаще всего встречаются в печени, легких или мозге.

Легочные артериовенозные ТАЭ присутствуют примерно у 50% пациентов с НГТ с преобладанием НГТ1 [6, 7]. Они делятся на степени тяжести. Наиболее частым является простое соединение между сегментарной легочной артерией и легочной веной, образующее аневризматическую нишу. Наиболее сложные ТАЭ образованы множественными артериями, дренирующимися в множественные вены, и реже могут становиться диффузными, расположенными в пределах целого легочного сегмента. Последние имеют самый высокий риск эмболии и гипоксемии. На рис. 1 изображены легочные АВМ

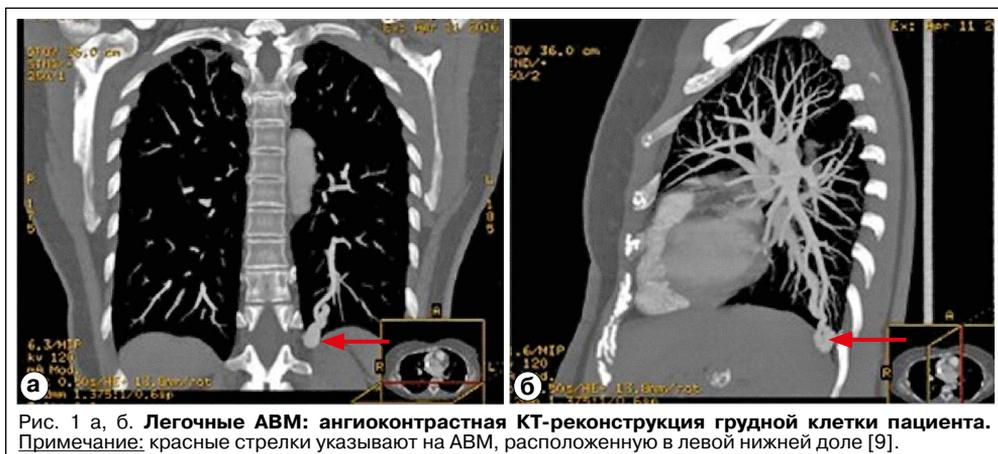




Рис. 2 а, б. АВМ очагового типа у 32-летней женщины с НГТ. Примечания: а) аксиальное T2-взвешенное магнитно-резонансное изображение демонстрирует диффузную АВМ, поражающую левое полушарие мозжечка; б) контрастирование левой позвоночной артерии демонстрирует диффузную АВМ, питаемую в основном ветвями верхней мозжечковой артерии; отмечается расширение поперечного синуса в точке входа большого венозного варикоза (белая стрелка); имеются две меньшие шунтирующие АВМ: одна – в латеральной правой гемисфере мозжечка (изогнутая черная стрелка), вторая – чуть латеральнее моста (изогнутая белая стрелка) [11].

пациента. Большинство легочных АВМ протекают бессимптомно. Другие редкие осложнения включают кровохарканье или гемоторакс, возможность асептических и септических эмболий, которые увеличивают риск транзиторных ишемических атак, инсульта и абсцессов головного мозга у этих больных [8].

Церебральные АВМ встречаются примерно у 10% лиц с НГТ [10]. Систематический обзор и метаанализ 39 исследований (период поиска: 1 января 1990 г. – март 2016 г.) показал, что распространенность АВМ мозга у пациентов с НГТ составила 10,4% (95% ДИ 7,9%–13,0%) без существенной разницы между мужчинами (8,5%, 95% ДИ 4,9%–12,0%) и женщинами (11,0%, 95% ДИ 5,9%–16,1%). Пациенты с НГТ типа 1 (ННТ1) имели значительно более высокую распространенность АВМ мозга (13,4%, 95% ДИ 9,5%–17,4%) по сравнению с пациентами с НГТ типа 2 (ННТ2) (2,4%, 95% ДИ 1,0%–3,8%) ( $p < 0,0001$ ). В 55,2% (95% ДИ 38,3%–72,1%) случаев АВМ были симптомными. Риск кровоизлияния в мозг из этих диагностированных поражений обычно считается основанием для лечения даже лиц молодого возраста с бессимптомным течением заболевания. Размер, морфология и местоположение конкретного поражения влияют на принятие решения о лечении (рис. 2).

Данные о частоте печеночных сосудистых аномалий варьируют. Так, в ис-

следовании А.А. *Ianora et al.* [12] при использовании КТ-визуализации частота встречаемости печеночных АВМ достигла 74%. При УЗИ печени этот процент – гораздо ниже (41%) [13]. Отмечено, что только небольшое количество пациентов (8% в исследовании с использованием КТ) имели симптомы заболевания.

Печеночная узловатая очаговая гиперплазия встречается чаще при НГТ, чем в общей популяции [14], что определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики и выполнения дополнительных исследований для исключения опухолевого процесса в печени. Печеночные АВМ в 2,0–4,5 раза чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, и их количество увеличивается с возрастом. Мальформации печени могут варьировать – от маленьких телеангиэктазий до больших артериовенозных фистул, приводящих к диффузному поражению печени. Они классифицируются анатомически в шунтах между печеночной артерией и воротной веной; между печеночной артерией и веной; между воротной веной и печеночной веной. Клинические проявления зависят от преобладающего типа внутripеченочного шунтирования: сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, ишемическая холангиопатия и мезентериальная ишемия связаны с шунтированием крови между печеночной артерией и печеночной веной; портальная гипертензия при шунтировании кро-



**Рис. 3. Ультразвуковые признаки НГТ в печени. В В-режиме определяются извитость внутрипеченочных ветвей печеночной артерии, расширение печеночной артерии с ускоренным кровотоком и артериальные мальформации в паренхиме печени [19].**

ви – между воротной веной и печеночной артерией; печеночная энцефалопатия при шунтировании крови – между воротной веной и печеночной веной [15, 16, 17, 18].

На рис. 3 представлены данные УЗИ печени с доплерографическим исследованием ее сосудов.

У 80% пациентов с НГТ, по данным эндоскопических исследований, имеются телеангиэктазии в ЖКТ, у 15–45% из них развиваются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) – обычно в возрасте 50–60 лет [20, 21]. Наиболее часто поражаемыми отделами ЖКТ являются желудок (рис. 4) и тонкая кишка [22].

В статье *C. Canzonieri et al.* [23] описана когорта из 22 пациентов с НГТ, которые прошли гастродуоденоскопию, капсульную эндоскопию и колоноскопию. Целью исследования была оценка распределения, количества, размера и типа телеангиэктазий в зависимости от генотипа НГТ (мутация ENG или ACVRL1). Они показали, что поражение ЖКТ у пациентов с НГТ, по-видимому,

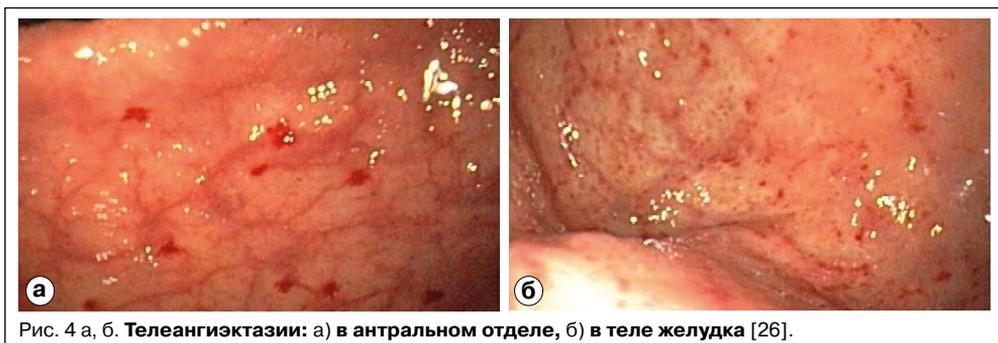
чаще встречается в двенадцатиперстной кишке (у 86% пациентов с НГТ1 и у 77% пациентов с НГТ2 при гастродуоденоскопии; у всех пациентов с НГТ1 и у 84% пациентов с НГТ2 при видеокапсульной эндоскопии; у 1 пациента из каждой группы при колоноскопии) [23].

При проведении энтероскопии у 27 случайно выбранных больных с НГТ наличие и количество телеангиэктазий желудка и двенадцатиперстной кишки коррелировали с наличием и количеством поражений тонкой кишки [24]. Исследование, проведенное *M. Ingrosso et al.* [25], продемонстрировало 56%-ю распространенность телеангиэктазий тонкой кишки у пациентов с НГТ. Большинство телеангиэктазий бессимптомны или вызывают клинически незначимые кровотечения.

Диагноз «НГТ» ставится клинически на основе критериев Кюрасао (1999) [27]. Четыре клинических диагностических критерия включают:

- спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения;
  - множественные телеангиэктазии на характерных участках (губы, ротовая полость, нос, ушные раковины);
  - поражение внутренних органов (телеангиэктазии в ЖКТ, органах дыхания [с кровотечениями или без], артериовенозные шунты в лёгких, печени, головном мозге и позвонках);
  - семейный характер заболевания (заболевание у родственника первой линии).
- Диагноз «НГТ» классифицируется как:
- *установленный*, если присутствуют три или четыре критерия;
  - *возможный (или вероятный)*, если присутствуют два критерия,
  - *маловероятный (или сомнительный)*, если присутствует один критерий.

Не существует четкого консенсуса относительно количества эпизодов или степени носового кровотечения, необходимых для диагностики. Согласно критериям Кюра-



**Рис. 4 а, б. Телеангиэктазии: а) в антральном отделе, б) в теле желудка [26].**

сао, носовые кровотечения должны возникать спонтанно, рецидивировать, а ночное кровотечение следует считать особенно подозрительным. В настоящее время, в дополнение к клиническим параметрам, перечисленным в критериях Кюрасао, в качестве диагностического инструмента доступно генетическое тестирование. В общей сложности 90% случаев НГТ обусловлено патогенной мутацией в генах *ENG* или *ACVRL1*, хотя патогенные варианты, связанные с НГТ, также были описаны в других генах – таких, как *MADH4*, *GDF2* или *RASA-1*.

На взгляд авторов статьи, здесь будет уместным привести одну показательную историю болезни.

### Клинический пример

*Пациентка Б., 50 лет, 29.02.2024* была госпитализирована в терапевтическое отделение клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Волгоградской области» с жалобами на слабость, ощущение тяжести в эпигастриальной области, изжогу. На амбулаторном этапе обследования ей провели эзофагогастродуоденоскопию. Были диагностированы эрозивный рефлюкс-эзофагит (ст. А по LA), недостаточность кардии, смешанный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, дистальный эрозивный бульбит, при лабораторном исследовании – железодефицитную анемию легкой степени. На слизистой языка, на кожных покровах, дистальных фалангах пальцев рук обнаружены множественные телеангиэктазии (рис. 5). Заподозрено наличие НГТ.

Из анамнеза выяснилось, что сосудистые мальформации у Б. наблюдались с детского возраста. В ходе ее опроса было обращено внимание на наличие частых спонтанных рецидивирующих носовых кровотечений, начиная с подросткового возраста, а также отягощенный семейный анамнез: отец больной страдал обильными кровотечениями из телеангиэктазий, расположенных на слизистой полости рта, языке и требующих проведения заместительной терапии эритроцитарной массой в связи с наличием у него тяжелой постгеморрагической анемии.

В 2009 г. при проведении УЗИ органов брюшной полости у Б. была описана эхографическая картина образования в ткани печени (кавернозная ангиома? образование?), а при дополнительной МСКТ – гепатомегалия (преимущественно за счет левой доли печени) на фоне увеличения диаметров ее сосудов (преимущественно артерий). Образование в правой доле печени



Рис. 5 а, б, в. Множественные телеангиозктазии у пациентки Б.: а) на слизистой языка, б) на коже спины; в) на пальцах рук.

было расценено как аденома (нельзя полностью исключить телеангиэктазии и атипичное течение [без рубца] фокальной нодулярной гиперплазии [ФНГ]). В тот период были рекомендованы наблюдение гепатолога, консультация гематолога и генетика. Однако рекомендации выполнены не были.

При проведении УЗИ печени 24.11.2021 в период нахождения пациентки в инфекционном отделении с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести (двусторонняя интерстициальная полисегментарная пневмония; объем поражения легочной ткани справа – 7 %, слева – 5%; ДН I ст.) врачом УЗИ были отмечены диффузные изменения в паренхиме печени, участки фиброза (?) в правой доле печени; портальная гипертензия; множественные портокавальные анастомозы.

Таким образом, учитывая жалобы Б. на частые носовые кровотечения, обиль-

ные маточные кровотечения, семейный анамнез, данные осмотра и инструментальных исследований (согласно критериям Кюрасао), имела место достоверно доказанная наследственная геморрагическая телеангиэктазия.

Следует сказать, что в сентябре 2020 г. были опубликованы вторые международные рекомендации по НГТ, направленные на разработку основанных на фактических данных консенсусных рекомендаций по лечению и профилактике симптомов и осложнений, с ней связанных [28]. Эти рекомендации были даны больной Б.

В качестве первой линии при носовом кровотечении рекомендуется использовать местную увлажняющую терапию. Было показано, что использование физиологического раствора и увлажнения снижает тяжесть носового кровотечения, препятствует формированию эрозий слизистой оболочки носа [29]. Местный солевой раствор (спрей или гель) обычно применяется 2 раза в день.

Пероральный прием транексамовой кислоты для лечения носового кровотечения показан пациентам, для которых лечение носовых кровотечений увлажняющими местными средствами не эффективно.

Обсуждая проблему абляционной терапии, экспертная группа подчеркивает [30], что возможность ее применения при носовых телеангиэктазиях (включая лазерную терапию, радиочастотную абляцию, электрохирургию и склеротерапию) следует обсуждать при неэффективности предыдущей терапии местными увлажняющими методами. Однако следует отметить, что абляционная терапия является временным методом лечения носового кровотечения с высокой частотой осложнений (перфорация носовой перегородки является известным осложнением всех методов).

При неэффективности абляционной терапии и/или лечения увлажняющими местными средствами, транексамовой кислотой в настоящее время рассматривается возможность использования системных антиангиогенных средств: так, внутривенное введение бевацизумаба снижает носовое кровотечение, улучшает анемию, снижает потребность в переливании крови или улучшает качество жизни.

При осмотре гинекологом пациентке Б. при обильных менструациях был рекомендован прием транексама по 500 мг 3 раза в день.

При выписке обсуждался вопрос о продолжении обследования (с целью выяв-

ления дополнительных участков АМВ): МРТ головного мозга с сосудистой программой, колоноскопического исследования (учитывая наличие у пациентки АМВ в печени), ежегодного МРТ-контроля для оценки прогноза развития осложнений печеночных АВМ.

Необходимо отметить, что терапевтический подход может меняться в зависимости от клинических проявлений, которые могут возникнуть у пациента с НГТ. Так, при выявлении телеангиоэктазий в ЖКТ, возникновении ЖКК врачам рекомендуется рассмотреть возможность использования в лечении пероральных антифибринолитиков. Сообщается о снижении потребности в эндоскопическом лечении пациентов, получавших пероральную транексамовую кислоту с хорошим профилем безопасности. Если, несмотря на предыдущее лечение, кровотечение продолжится, потребуется переливание крови. Можно назначить антиангиогенные препараты (бевацизумаб). Лечение анемического синдрома нуждается, как правило, в проведении заместительной терапии препаратами железа. Для достижения целевых уровней гемоглобина используются прежде всего пероральные препараты. Показанием к внутривенному введению лекарств служит отсутствие достижения целевого уровня гемоглобина, несмотря на адекватное восполнение запасов железа [31].

При церебральной манифестации болезни используются нейроваскулярная хирургия, эмболотерапия и радиолучевое воздействие.

### **Заключение**

НГТ – редкое аутосомно-доминантное, сложное врожденное заболевание, которое поражает различные органы. Исследования в области генетики и регуляции ангиогенеза внесли значительный вклад в понимание этиологии и патогенеза болезни Рандю–Ослера–Вебера. Клинический диагноз основан на критериях Кюрасао. Сложность патофизиологии требует мультидисциплинарного подхода к лечению в соответствии с клиническими манифестациями.

Литература

