

**А.С. Барменова*, Т.А. Баешева, Н.С. Умбеталина,
В.А. Сухова**

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 3,
Караганда, Казахстан

БОЛЕЗНЬ РАНДЮ-ОСЛЕРА-ВЕБЕРА У ЖЕНЩИНЫ 75 ЛЕТ

A.S. Barmenova*, T.A. Bayesheva, N.S. Umbetalina, V.A. Suhova

Karaganda state medical university, the department of internal medicine № 3,
Karaganda, Kazakhstan

RENDU-OSLER-WEBER DISEASE AT 75 YEARS OLD WOMAN

Резюме

В публикации представлен клинический случай наследственной геморрагической телеангиэктазии у женщины 75 лет. В первой части статьи приводятся литературные данные о частоте встречаемости и особенностях болезни Рандю-Ослера-Вебера, рассматриваются современные диагностические принципы, основанные на критериях Curaçao (1999), позволяющих определить диагноз как «достоверный», при наличии трех критериев, «вероятный» — с двумя критериями (чаще всего это семейный характер заболевания и спонтанные носовые кровотечения) и «сомнительный», при наличии одного критерия из вышеперечисленных. Рассматриваются методы лечения наследственной геморрагической телеангиэктазии, авторы обращают внимание на то, что выбор метода терапии зависит от степени поражения органа-мишени. Симптоматические методы лечения предполагают незначительное облегчение для пациентов, но наследственная геморрагическая телеангиэктазия так и остается прогрессирующей, тяжелой и потенциально опасной для жизни патологией. Во второй части статьи представлено клиническое наблюдение с поздней верификацией заболевания пациентки П., 75 лет. Приведены данные истории болезни, включая анамнез, катамнез, фотографии макро- и микропрепаратов. Представленное наблюдение иллюстрирует тяжелое течение наследственной геморрагической телеангиэктазии, проявившейся выраженным геморрагическим синдромом, вследствие сосудистых мальформаций, постепенным вовлечением в патологический процесс внутренних органов с формированием в них артериовенозных шунтов, аневризм. Манифестация наследственной геморрагической телеангиэктазии в описанном клиническом случае проявилась в виде обильных носовых, маточных кровотечений, кожных телеангиэктазий, с последующим вовлечением в патологический процесс легких, органов желудочно-кишечного тракта. Авторы смогли наблюдать вариант течения и проявления висцеральных сосудистых аномалий. Данный клинический случай иллюстрирует необходимость учитывать совокупность всех симптомов заболевания при наследственной геморрагической телеангиэктазии для раннего выявления заболевания, динамического наблюдения за пациентом и своевременного назначения терапии.

Ключевые слова: болезнь Рандю-Ослера-Вебера, клинический случай, диагностика, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Барменова А.С., Баешева Т.А., Умбеталина Н.С., Сухова В.А. БОЛЕЗНЬ РАНДЮ-ОСЛЕРА-ВЕБЕРА У ЖЕНЩИНЫ 75 ЛЕТ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 318 - 322. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-318-322

Abstract

The publication presents a clinical case of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a woman of 75 years. In the first part of the article, literature data on the incidence and features of Rendu-Osler-Weber disease are presented, modern diagnostic principles based on the Curaçao criteria (1999) are reviewed, which allow to define the diagnosis as "reliable", with three criteria, "probable" — with Two criteria (most often the family nature of the disease and spontaneous nasal bleeding) and "doubtful", with one criterion of the above. Methods of treating hereditary hemorrhagic telangiectasia are considered, the authors draw attention to the fact that the choice of the method of therapy depends on the degree of damage to the target organ. Symptomatic methods of treatment suggest slight relief for patients, but hereditary hemorrhagic telangiectasia remains a progressive, severe and potentially life-threatening pathology. The second part of the article presents a clinical observation with late verification of the patient's P., 75 years of age. The data of medical history, including anamnesis, catamnesis, photographs of macro- and micro-preparations are given. The presented observation illustrates the severe course of hereditary hemorrhagic telangiectasia, manifested by severe hemorrhagic syndrome, due to vascular malformations, the gradual involvement of internal organs in the pathological process with the formation of arteriovenous shunts, aneurysms. The manifestation of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the described clinical case was

*Контакты/Contacts. E-mail: shakaeva@inbox.ru

manifested as abundant nasal, uterine bleeding, skin telangiectasias, followed by involvement in the pathological process of the lungs, organs of the gastrointestinal tract. The authors were able to observe a variant of the course and manifestation of visceral vascular anomalies. This clinical case illustrates the need to take into account the totality of all the symptoms of the disease in hereditary hemorrhagic telangiectasia for early detection of the disease, dynamic observation of the patient and the timely administration of therapy.

Key words: Rendu-Osler-Weber disease, clinical case, diagnosis, differential diagnosis

For citation: Barmenova A.S., Bayesheva T.A., Umbetalina N.S., Suhova V.A. RENDU-OSLER-WEBER DISEASE AT 75 YEARS OLD WOMAN. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 318 - 322. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-318-322

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-318-322

Hb — гемоглобин, ГКС — глюкокортикостероиды, НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Болезнь Рандю-Ослера-Вебера, наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) — наследственное поражение кровеносных сосудов, проявляющееся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом. Согласно результатам исследования Ю.В. Ливановского (2007), НГТ наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, что подтверждено в 87% случаев, отсутствие указаний на наследственный характер НГТ может быть связано со спонтанными случаями [3]. Частота встречаемости НГТ оценивается как 1 случай на 50 тысяч населения, из других источников — 1:2354, при этом заболеваемость не зависит от пола [3, 4]. Средняя продолжительность жизни пациентов с НГТ ниже, в сравнении с общей популяцией [7]. Манифестация заболевания может начаться в любом возрасте, однако проявления заболевания имеют корреляционную зависимость с возрастом пациентов [6, 10]. По результатам исследования С. Sabbá (2006), пик смерти пациентов, чьи родители не страдали НГТ, наступал в возрасте 70-79 лет. Однако у пациентов с отягощенной наследственностью продолжительность жизни составляла 63,2 года, по сравнению со средней продолжительностью жизни в 70 лет пациентов без отягощенного семейного анамнеза. Ряд авторов выделяют ранний пик смерти в 50-летнем возрасте, связанный с острыми осложнениями заболевания, которые могут развиваться и в возрасте 60-79 лет, в дополнение с развившимися хроническими заболеваниями [12].

Клинический дебют заболевания, как правило, приходится на подростковый возраст и проявляется эпизодами носовых, желудочно-кишечных кровотечений, обильными менструациями; у пациентов развивается постгеморрагическая анемия [12].

Для обеспечения высокого уровня клинического распознавания, не приводящего к гипердиагностике, группой ученых, во главе с С.Л. Sholvin, были разработаны современные диагностические принципы, основанные на критериях Curaçao (1999); к ним относятся: спонтанные, рецидивирующие носовые кровотечения, кожные телеан-

гиэктазии, висцеральные поражения, аутосомно-доминантный тип наследования и семейный характер заболевания. Данные признаки позволили определить диагноз как «достоверный», при наличии трех критериев, «вероятный» — с двумя критериями, чаще всего это семейный характер заболевания и спонтанные носовые кровотечения и «сомнительный», при наличии одного критерия из вышеперечисленных [9].

По данным литературы, эффективного средства терапии НГТ на сегодняшний день не существует [2]. Выбор метода терапии зависит от степени поражения органа-мишени [11]. Симптоматические методы лечения, в том числе эмболизация артериовенозных мальформаций, предполагают незначительное облегчение для пациентов, но НГТ так и остается прогрессирующей, тяжелой и потенциально опасной для жизни патологией [5]. Экспериментальные данные и некоторые клинические исследования показывают, что терапия, направленная на стабилизацию аномальной сосудистой сети, может иметь некоторые преимущества в лечении НГТ, в частности, использование таких препаратов, как такролимус, бевацизумаб и IFN- α , обладающих антиангиогенной активностью, рассматривается в ряде исследований [5, 8, 11].

Предлагается клиническое наблюдение с поздней верификацией заболевания.

15 января 2016 года пациентка П., 75 лет, поступила в отделение гематологии Областной клинической больницы (ОКБ) г. Караганды с жалобами на рецидивирующие носовые кровотечения, кровотечения из ангиом, одышку, возникающую при небольшой физической нагрузке, выраженную слабость, кашель с непродуктивной мокротой, отечность нижних конечностей.

Из анамнеза выяснилось, что манифестация НГТ развилась в возрасте 45 лет. Помимо носовых кровотечений наблюдались маточные кровотечения, предположительно из-за наличия ангиоматозных изменений подслизистого слоя матки. Данных о проведении биопсии эндометрия нет. Учитывая

наличие семейного анамнеза: у матери и сестры больной был верифицирован диагноз НГТ, от осложнений которого они умерли, больная П. была взята на диспансерный учет у гематолога с диагнозом НГТ — на основании наличия пяти критериев Curaçao.

В апреле 2008 г. в ходе очередной госпитализации на фоне геморрагического синдрома, у пациентки развилась нефропатия с транзиторным повышением креатинина до 0,5 ммоль/л, проводились сеансы гемодиализа. Эпизодически, до 2-3 раз в год, после кровотечения развивалась анемия, носившая постгеморрагический характер. У пациентки наблюдалась клиника сердечно-легочной декомпенсации, транзиторной азотемии, нарушения сердечного ритма в виде желудочковой экстрасистолии, пароксизма мерцательной тахикардии с восстановлением ритма. К терапии подключались нитраты (кардикет), метилксантины (на прием которых у пациентки отмечена аллергическая реакция в виде отека тела и выраженной головной боли). На фоне комплексной терапии состояние пациентки П. улучшилось: регрессировал анемический синдром (уровень гемоглобина (Hb) повысился до 114 г/л), уменьшились проявления сердечно-легочной декомпенсации, был восстановлен ритм, нормализовался уровень креатинина. Тогда же, по поводу цитопении, проведено исследование миелограммы — патологические изменения в костном мозге отсутствуют. По данным ИФА у пациентки выявлено наличие HbSAg. В течение 4 последующих лет у пациентки П. отмечалась тенденция к утяжелению течения заболевания: увеличились эпизоды носовых, желудочно-кишечных, маточных кровотечений. При проведении компьютерной томографии органов грудной полости в 2012 г. у пациентки П. выявлен участок пневмофиброза, расцененный лечащим врачом как проявление дистрофии на фоне сосудистой мальформации в легких.

В январе 2016 года пациентка П. поступила в экстренном порядке в тяжелом состоянии с рецидивирующими носовыми кровотечениями и кровотечениями из ангиом, расположенных на кончиках пальцев обеих рук, признаками выраженного анемического синдрома (Hb — 67 г/л, гипохромия, бледность кожных покровов и видимых слизистых, значительное снижение толерантности к физической нагрузке), наличием застойных изменений в легких (влажные хрипы в нижних отделах), отеков нижних конечностей. Среди объективных проявлений основного заболевания — ангиоматозные узелки на кончиках пальцев обеих рук. В гематологическом отделении проведена гемостатическая, антибактериальная, диуретическая и гемоконпонентная терапия. На фоне терапии, проводимой в течение 14 дней,

отмечалась относительная компенсация анемического синдрома (Hb — 82 г/л), уменьшились проявления геморрагического синдрома, однако отсутствовала положительная динамика в течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возможности терапии были ограничены, учитывалась стадия декомпенсации, указание в анамнезе на поливалентную лекарственную аллергию. Пациентка П. дополнительно получала глюкокортикостероиды (ГКС), нитраты, диуретики, кардиотропные препараты, кислородотерапию. На фоне начатой комплексной терапии сохранялась выраженность ХСН в виде отека нижних конечностей и застойных признаков в малом круге кровообращения.

28.01.2016г. на утреннем обходе пациентка была обнаружена в бессознательном состоянии, на попытки утреннего пробуждения не реагировала. При осмотре на подушке следы пенистой мокроты розового цвета. Проведенные реанимационные мероприятия были безуспешны, констатирована биологическая смерть.

В результате проведения патологоанатомической экспертизы был подтвержден диагноз НГТ; причиной смерти пациентки П. послужили острая сердечно-сосудистая недостаточность, периваскулярный, перицеллюлярный отек ткани головного мозга. При аутопсии обнаружены цирротические изменения печени, а также множественные кровоизлияния в слизистую желудка (фото 1).

Анализ полученных результатов показал, что у пациентки П. отмечалось постепенное вовлечение внутренних органов в патологический процесс: так, с 45-летнего возраста отмечались эпизоды

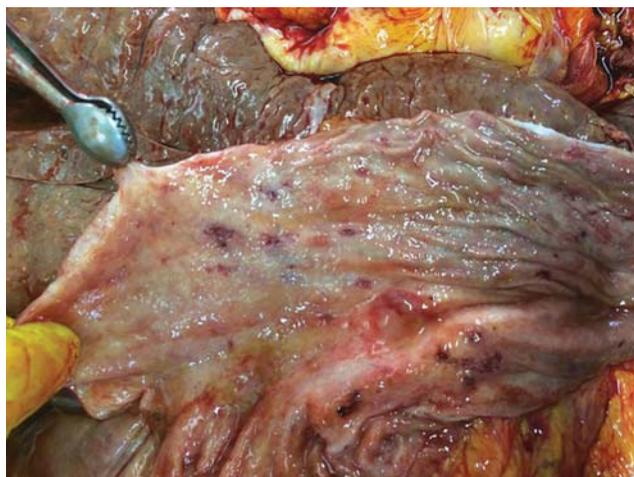


Фото 1. Макропрепарат. Множественные кровоизлияния в слизистую и подслизистую желудка.
Foto 1. The multiple hemorrhages in the mucosa and submucosa of the stomach

маточных кровотечений, что свидетельствует о поражении сосудов матки. В возрасте 67 лет развилась нефропатия, что, возможно, было вызвано наличием артериовенозных мальформаций сосудов почечной ткани с последующим нарушением циркуляции крови в сосудах почек, ишемическими проявлениями и нарушением выделения мочи. В дальнейшем, наблюдавшаяся сердечно-легочная декомпенсация, в возрасте 71 года, на наш взгляд, являлась следствием поражения сосудов легких, расположенных перибронхиально, что впоследствии подтвердилось данными морфологического исследования (фото 3).

Нарушения ритма могли иметь гетерогенный характер: как на фоне развивающейся сердечной недостаточности, а также быть следствием стресса, фармакологического воздействия или анемического синдрома, что соответствует данным Д.В. Щеглова [4].

Пневмофиброз, выявленный посредством компьютерной томографии в 2012 году, вероятно, являлся следствием нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения в виде снижения перфузии по аномально-измененным сосудам легких, что в дальнейшем привело к ишемии легочной паренхимы с последующим исходом в фиброз. Помимо этого, вследствие морфологической и функциональной несостоятельности артериовенозных мальформаций стенка сосуда при данной нозологии отличается своей хрупкостью. Рецидивирующие необильные кровотечения из сосудов легких могли привести к фиброзированию ткани вследствие организации геморрагического выпота, что соответствует данным литературы [1, 4, 10].

Анализ аутопсийного материала пациентки П. выявил цирротические изменения печени, а также множественные кровоизлияния в слизистую желудка (фото 1), что характерно для НГТ. Цирроз печени, вероятно, имел смешанный характер, так как помимо телеангиэктазий капилляров печени, патогномоничных для НГТ, у больной имелся хронический вирусный гепатит В и ХСН [1].

Морфологический анализ показал наличие поражения внутренних органов в виде ангиоматозно расширенных сосудов пищевода, легочной ткани (фото 3, 2), печени (фото 4) и тонкой кишки (фото 5).

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует тяжелое течение наследственной геморрагической телеангиэктазии, проявившейся выраженным геморрагическим синдромом, вследствие сосудистых мальформаций, постепенным вовлечением в патологический процесс внутрен-

них органов с формированием в них артериовенозных шунтов, аневризм. Манифестация НГТ в описанном клиническом случае проявилась в виде обильных носовых, маточных кровотечений, кожных телеангиэктазий, с последующим вовлечением в патологический процесс легких, органов желудочно-кишечного тракта. Мы смогли наблюдать вариант течения и проявления висцеральных сосудистых аномалий. В целях раннего выявления заболевания, динамического наблюдения и своевременного назначения терапии при НГТ, необходимо учитывать совокупность всех симптомов заболевания.

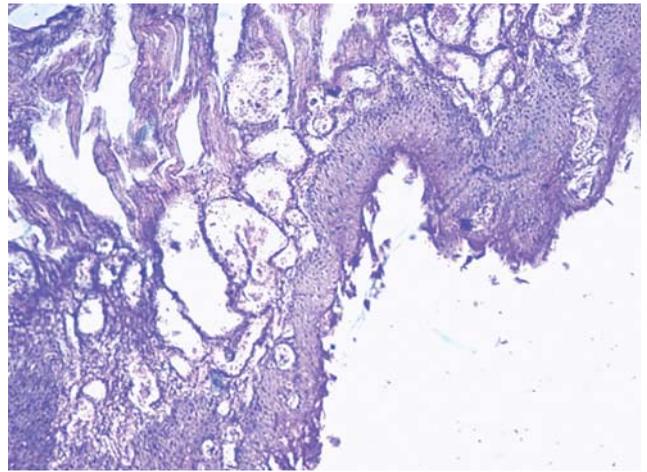


Фото 2. Патологически расширенные сосуды стенки пищевода (множественные телеангиэктазии подслизистого слоя стенки пищевода) $\times 150$

Foto 2. Abnormally dilated blood vessels of the esophagus wall (multiple telangiectasia submucosal esophageal wall) $\times 150$

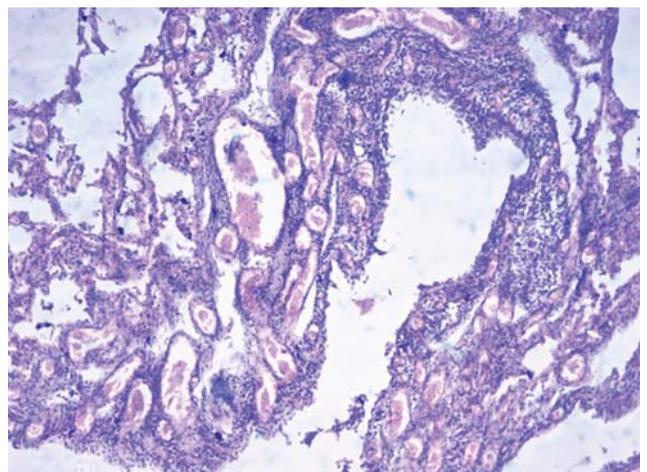


Фото 3. Ангиоматозные изменения в ткани легких (множественные телеангиэктазии, расположенные перибронхиально) $\times 150$

Foto 3. Angiomatous changes in the lung tissue (peribronchial located multiple telangiectasia) $\times 150$

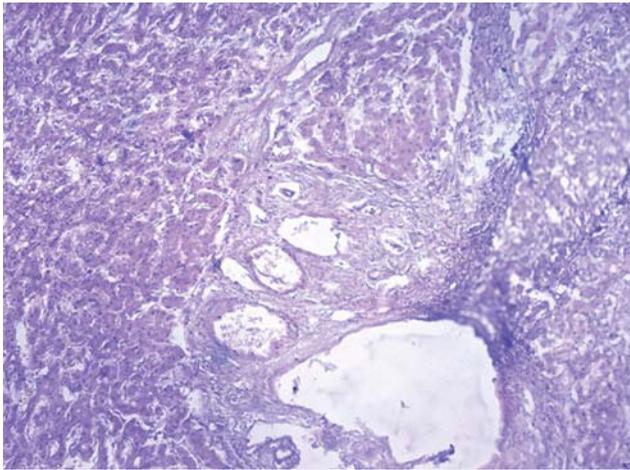


Фото 4. Телеангиэктазии капилляров печени на фоне цирроза (нарушено балочное строение, образование ложных долек, узлов регенерации) $\times 150$
Foto 4. Liver capillaries telangiectasia on the background of the emerging cirrhosis (broken structure of the beams, the formation of false lobules, regeneration sites) $\times 150$

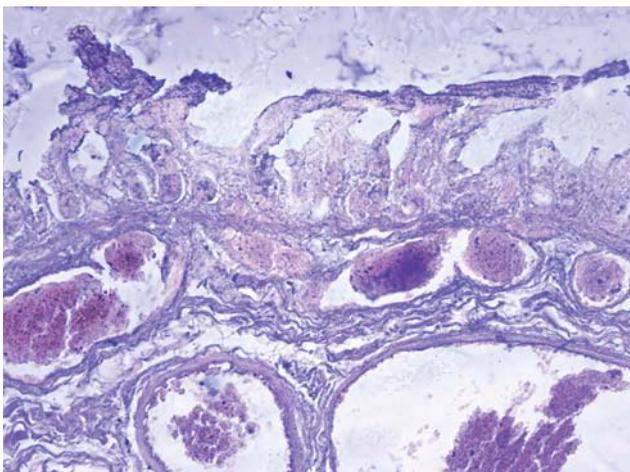


Фото 5. Множественные полнокровные телеангиэктазии в подслизистом слое тонкой кишки $\times 150$
Foto 5. Multiple full-blooded telangiectasia in the submucosa of the small intestine $\times 150$

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Жаркова М.С., Лапшин А.В., Герман Е.Н. и др. Сосудистые мальформации легких и печени у больного с наследственной геморрагической телеангиэктазией. РЖГГК. 2011; 2: 62-68. <http://www.gastro-j.ru/article/323-sosudistyie-malformatsii-legkih-i-pecheni-u-bolnogo-s-nasledstvennoy-gemorragicheskoy-teleangiek/show/full/>

- Zharkova M.S., Lapshin A.V., Herman E.N. and all. Vascular malformations of the lungs and liver in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. RJJGC. 2011; 2: 62-68 [in Russian].
2. Ливандовский Ю.А., Земсков Е.В. Современные аспекты терапии наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезни Рандю-Ослера). Врач скорой помощи. 2010; 12: 42-48. Livandovsky Yu.A., Zemskov EV Modern aspects of therapy of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Randyu-Osler's disease). VSP. 2010; 12: 42-48 [in Russian].
3. Ливандовский Ю.А., Антонова М.А. Особенности клинического течения наследственной геморрагической телеангиэктазии. Трудный пациент. 2007; 4(5): 7-11. Livandovsky Yu.A., Antonova MA Features of the clinical course of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Difficult patient. 2007; 4 (5): 7-11 [in Russian].
4. Щеглов Д.В., Носенко Н.Н., Конотопчик С.В. и др. Наследственная телеангиэктазия, или болезнь Ослера-Рендю-Вебера. Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. 2016; 1(15): 73-86. <http://cyberleninka.ru/article/n/nasledstvennaya-gemorragicheskaya-teleangiektaziya-ili-bolezn-oslera-rendyu-vebera> Scheglov DV, Nosenko NN, Konotopchik S.V. Et al. Hereditary telangiectasia, or Osler-Rendu-Weber disease. Endovascular neuroendgenohirurgy. 2016; 1 (15): 73-86 [in Russian].
5. Ardelean D.S., Letarte M. Anti-angiogenic therapeutic strategies in hereditary hemorrhagic telangiectasia // Frontiers in Genetics. 2015; 6: 1-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324154/>
6. Cottin V., Dupuis-Girod S., Lesca G. et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). Respiration. 2007; 74: 361-378. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641482>
7. de Gussem E.M., Edwards C.P., Hosman A.E. et al. Life expectancy of parents with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016; 11: 46. <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0427-x>
8. Epperla N., Hocking W. Blessing for the Bleeder: Bevacizumab in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Clinical Medicine & Research. 2015; 13(1): 32-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435085/>
9. 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; 48: 73-87. <http://jmg.bmj.com/content/48/2/73.long>
10. Irani F., Kasmani R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: fatigue and dyspnea. CMAJ. 2009; 8: 839.
11. McDonald J., Bayrak-Toydemir P., Pyeritz R.E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management, and pathogenesis. Genetics in Medicine. 2011; 13(7): 607-616. <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n7/full/gim9201198a.html>
12. Sabba C., Pasculi G., Suppressa P. et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Q. J. Med. 2006; 99: 327-334. <https://academic.oup.com/qjmed/article/99/5/327/2261094/Life-expectancy-in-patients-with-hereditary>

Ⓐ

Статья получена/Article received 02.03.2017 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 13.05.2017 г.