

Особенности клинического течения наследственной геморрагической телеангиэктазии

Ю.А. Ливановский, М.А. Антонова

МГМСУ, Москва

Среди различных заболеваний сосудистой системы, сопровождающихся геморрагическим диатезом, особое место занимает наследственная геморрагическая телеангиэктазия (семейная наследственная телеангиэктазия, геморрагический ангиоматоз, болезнь Рандю–Ослера, Ослера–Вебера–Рандю болезнь, Рандю–Ослера–Вебера синдром), которая, согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра, относится к разделу патологии системы кровообращения (178,0).

Согласно литературным данным, о частоте разбираемой болезни можно судить из следующей табл. 1.

Ошибки в диагностике этого заболевания могут достигать 50–75 % [8].

Для данного страдания характерна классическая триада признаков:

- 1) сосудистые аномалии типа телеангиэктазий, ангиом, аневризм;
- 2) геморрагический диатез (прежде всего, вторичные носовые кровотечения);
- 3) аутосомно-доминантный тип наследования.

Единой точки зрения о происхождении сосудистых изменений не существует. Кровоточивость объясняется патологической перестройкой сосудистой стенки и всегда локализуется в зонах сосудистых расширений – телеангиэктазий. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Наследственный характер болезни можно выявить согласно родословной не всегда, а у 85 % больных. В тех исключительно редких случаях, когда оба родителя являются больными, можно с полной уверенностью говорить о 100 % вероятности иметь в поколении больного ребёнка с очень тяжёлым течением заболевания [9]. О прогнозе заболевания можно судить в каждом конкретном случае в зависимости от закономерности течения болезни в данной семье, возраста больного, выраженности клинических симптомов страдания.

Оба пола поражаются одинаково часто.

Таблица 1. Частота НГТ среди других заболеваний	
Исследуемые группы	Частота
В популяции	1–2 на 100 тыс. населения
Различные группы населения	2,5–19,4 на 100 тыс. населения (1–3)
Больные с геморрагическими диатезами	0,7 % [4]
Больные с носовыми кровотечениями	0,5 % [5]
Больные с острыми желудочно-кишечными кровотечениями	0,11 % [6]
Умершие гематологические больные	0,19 % [7]

В последнее десятилетие установлена связь заболевания с хромосомными изменениями [10–12]. Различают три генетических типа болезни (I, II, III): I тип ассоциируют с дефектом синтеза коллагена, с геном, расположенным в локусе 9q 33–34. Он кодирует синтез эндоглина – протеина эндотелиальных клеток, связывающих трансформирующий фактор роста. Другой ген расположен в локусе 12q. Он кодирует синтез фермента ALK 1. Отмечена взаимосвязь между типом заболевания и развитием висцеральных сосудистых мальформаций [13, 14].

В клинической картине характерными для заболевания являются сосудистые расширения в виде телеангиэктазии (ТАЭ) кожных покровов (см. рис. 1–4), а также висцеральные сосудистые аномалии (ангиомы, артерио-венозные аневризмы, шунты в лёгких, печени, головном мозге и т. д.).

Телеангиэктазии обычно имеют точечный, пятнистый или пакуобразный вид, красно-пурпурный цвет, несколько возвышаются над поверхностью кожи и слизистых, бледнеют при давлении на них. Они множественны, их число увеличивается с возрастом, одной из характерных их черт является кровоточивость [15]. Локализация телеангиэктазий различна (лицо, ушные раковины, кожа головы, грудная клетка, пальцы рук, слизистые рта, языка, конъюнктивы глаз и т. д.) [16]. Практически у всех больных с развёрнутой фазой болезни их можно обнаружить в области слизистых оболочек носа (чаще – в области перегородки, в зоне Киссельбаха).

В диагностике телеангиэктазий помогают риноскопия, гастродуоденоскопия, колоноскопия, бронхоскопия, цистоскопия. Висцеральные сосудистые мальформации могут быть выявлены с помощью ультразвуковых методов исследования, компьютерной томографии и магниторезонансного метода, ангиографии [17–21]. Рентгенологическое исследование часто информативно при наличии мальформаций лёгких.

Геморрагический диатез носит ангиоматозный тип. Подкожные геморрагии не характерны.

Обнаруживаемые у части больных определённые признаки изменений свертывающей системы крови в виде дисфункции тромбоцитов, локального фибринолиза, стигматов синдрома Виллибранда и другие носят вторичный характер и обычно не служат ведущими в генезе кровоточивости [22–24].

Доминирующими в клинике являются носовые кровотечения, носящие рецидивирующий и прогрессирующий характер. Они могут проявляться уже с первых лет жизни, но чаще в возрасте 20–40 лет, провоцируются интеркуррентными заболеваниями, инсоляцией, волнениями, приёмом алкоголя, острых блюд, но чаще возникают без видимых причин в любое время суток.

С возрастом имеется тенденция к учащению геморрагий, и они становятся более обильными. Обычная разовая кровопотеря из телеангиэктазий различна – от нескольких капель до 500 мл и более. Острые массивные кровопотери могут привести к летальному исходу.

Нередко отмечаются и другие локализации кровотечений: желудочно-кишечные (10–20 %), лёгочные (3–5 %), почечные (1–3 %) и др.

Желудочно-кишечные геморрагии могут быть однократными, но чаще носят рецидивирующий характер. Дебют подобной локализации кровотечений обычно наблюдается в возрасте после 30 лет, и редко они возникают в детском возрасте. Важно подчеркнуть, что в период этой локализации кровотечений обычные носовые геморрагии часто не проявляются. В связи с распространённым телеангиоматозом по ходу ЖКТ трудно установить точную локализацию кровотечения.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных с наследственной геморрагической телеангиэктазией

п/п	Пациент	Возраст, лет	Носовые кровотечения	Время их дебюта, возраст, лет	Желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе	Наличие видимых ТАЭ	Увеличение размеров печени	АВА лёгких	АВА головного мозга	Нб, г/л	Наследственность
1	К.	53	++	25	—	+++	*	—	—	81	+
2	Ш.	67	+++	4	—	+++	—	—	—	64	+
3	Д. (сын)	20	+++	8	+	+	—	—	—	87	+
4	В. (мать Д.)	43	+	11	—	++	—	—	—	121	+
5	З.	38	+	10	—	+++	*	+	+	80	+
6	П.	24	+	3	—	+	—	+	+	123	+

Примечание. *Выступает на 1 см ниже правой рёберной дуги

Рис. 1. Телеангиозктазии на запястье



У 10–30 % больных при наличии типичных признаков может наблюдаться клиническая картина артериовенозного шунтирования, аневризм, ангиом (АВА) в лёгких и в других органах. Выраженность клинической симптоматики в большей мере зависит от величины артериовенозного шунтирования в лёгких. При минимальном ангиошунтировании клиническая симптоматика может отсутствовать. О наличии артериовенозной аневризмы или аневризм в лёгких можно думать на основании следующих симптомов: цианоза кожных покровов и слизистых, нередко деформаций концевых фаланг в виде «барабанных палочек» или «часовых стёкол», множественного телеангиоматоза кожных покровов и видимых слизистых оболочек. У части больных имеется одышка, слабость, головокружение, боли в грудной клетке, редко – кровохарканье. В ряде случаев аускультация лёгких позволяет констатировать над зоной поражения систолический шум, постоянный или непостоянный, интенсивность которого усиливается на вдохе. Если нет выраженных кровотечений, то лабораторные показатели указы-

Рис. 2. Телеангиозктазии на предплечье



Рис. 3. Телеангиозктазии на пальцах и ногтях



вают на полиглобулию, эритроцитоз, высокий уровень гемоглобина (до 200 г/л и выше), что, видимо, связано с активацией эритропоэза из-за постоянной гипоксии тканей, с гипоксемией на фоне артериовенозного шунтирования. Всегда понижается насыщение артериальной крови кислородом. Основная роль в диагностике принадлежит рентгенологическим методам (рентгенографии, томографии), с помощью которых можно, в зависимости от размеров лёгочной аномалии, обнаружить у корня лёгких или в нижних долях, чаще справа, одну или несколько пульсирующих теней округлой, овальной или неправильной формы с чёткими контурами. Ангиопульмонография подтверждает наличие лёгочных сосудистых аномалий.

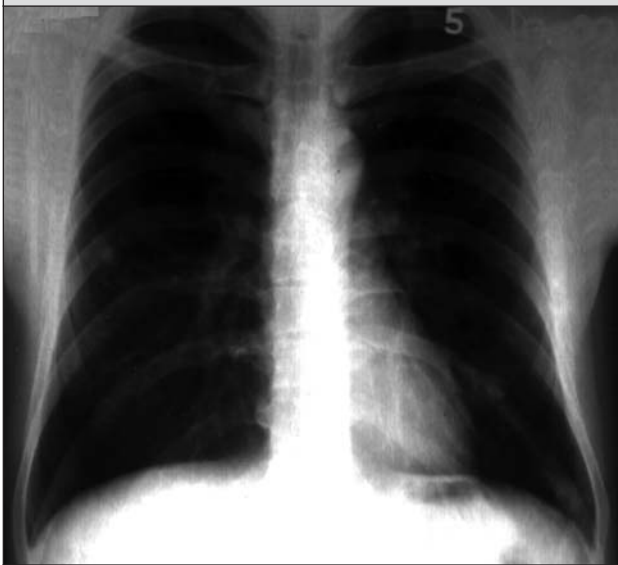
При развитии заболевания более чем у половины больных можно обнаружить увеличение печени, что объясняется рядом причин (сосудистыми аномалиями, реакцией на анемическую гипоксию при рецидивирующих кровотечениях, вторичным сидерозом ткани печени из-за длительной терапии препаратами железа и применения гемотрансфузий, перенесённым инфекционным гепатитом и т. д.). Селезёнка увеличена у 5–10 % больных.

Аномалии церебральных сосудов обнаруживаются в 5–10 % случаев в виде ангиом, артериовенозных соустьев, аневризм. Они могут протекать

Рис. 4. Телеангиозктазии на груди



Рис. 5. Больной 3. Флюорография в 15 лет



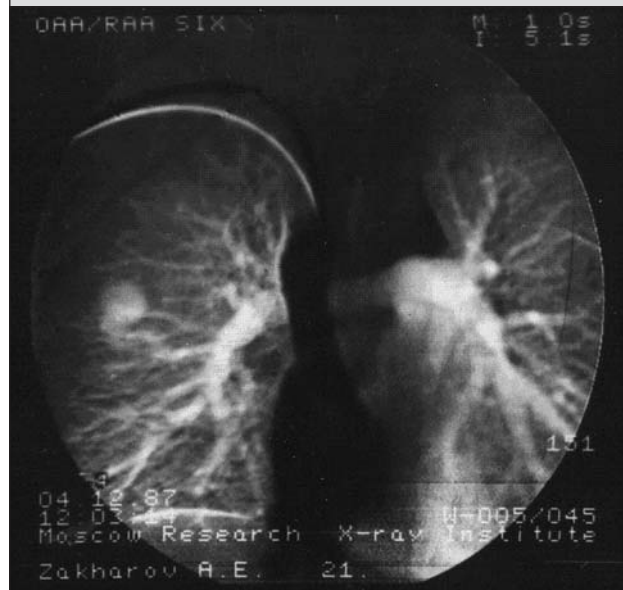
бессимптомно или клинически проявляться головными болями, эпилептическими припадками за счёт синдрома обкрадывания. Риск кровоизлияний представляется небольшим [25]. На фоне церебральных ангиом и артериовенозных аневризм у части больных развиваются абсцессы головного мозга [26]. Спинальные поражения редки [27].

Дифференциальная диагностика наследственной геморрагической телеангиэктазии проводится с заболеваниями, сопровождающимися геморрагическими проявлениями и с теми болезнями, при которых имеются сосудистые изменения типа телеангиэктазий [28, 29]. Артериовенозные мальформации внутренних органов дифференцируют с различными заболеваниями: при локализации сосудистых изменений в лёгких – с новообразованиями, туберкулёмой, кистами, саркоидозом, а при локализации в печени – с первичным или метастатическим раком, циррозом-раком и т. д.

Ниже мы приводим краткие данные о 6 наблюдаемых нами пациентах с разбираемой патологией (см. табл. 2).

У больной К. мы выявили типичное течение заболевания с рецидивирующими носовыми крово-

Рис. 6. Больной 3. Ангиопульмонография в 21 год



течениями и развитием постгеморрагической анемии. Интересным является тот момент, что впервые диагноз болезни Рандю–Ослера был установлен в возрасте 53 лет, т. е. почти через 30 лет с момента клинического дебюта заболевания.

Особенностью следующего наблюдения (больной Ш.) является тот факт, что, при наличии ежедневных в течение 60 лет носовых кровотечений и развитии довольно выраженной анемии, больному ни разу не проводилась гемотрансфузия, и пациент десятки лет получал лишь пероральные и парентеральные препараты железа. Интересно, что у двух сыновей пациента и у всех четырёх внуков различного пола и возраста также отмечаются признаки заболевания.

У пациентов 3 и 4 (больной Д. и больная В.) подтвердился семейный характер болезни, но само заболевание протекает у них по-разному. У сына (больной Д.), в частности, наблюдались частые носовые кровотечения и анемический синдром с признаками *pica chorotica*, бледностью кожных покровов и другими проявлениями железодефицитной анемии. Любопытным также является факт

Рис. 7а, б. В проекции 6 и 10 сегментов левого лёгкого определяется образование достаточно гомогенной структуры размерами 18 x 22 мм без перифокальных изменений, связано с нижней ветвью лёгочной артерии, близкое к плотности сосуда. Аналогичное по структуре образование определяется в перифокальных отделах правого лёгкого на границе средней и нижней доли размерами 11 мм

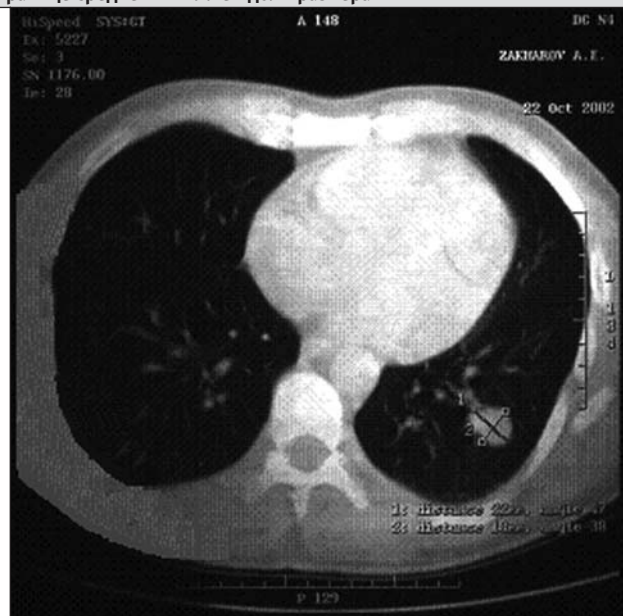
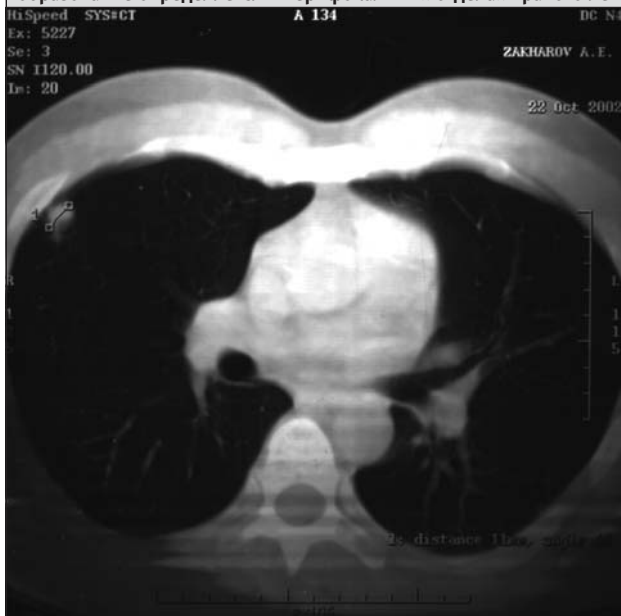


Рис. 8. Данные КТ органов грудной клетки: обнаружены множественные мелкие артериовенозные мальформации в нижних отделах левого лёгкого



диагностики у мамы и у сына нейрофиброматоза, который тоже имеет аутосомно-доминантный тип наследования, как и болезнь Рандю–Ослера.

У больного 3. (наблюдение 5) в возрасте 15 лет во время плановой флюорографии в лёгких с двух сторон были выявлены округлые тени (рис. 5), генез которых был уточнён лишь через 6 лет после проведения ангиопульмонографии (рис. 6). Диагностированы ангиомы лёгких, что позже было подтверждено методом компьютерной томографии (см. рис. 7).

В проекции 6 и 10 сегментов левого лёгкого определяется образование достаточно гомогенной структуры размерами 18 × 22 мм без перифокальных изменений, связанное с нижней ветвью лёгочной артерии, близкое к плотности сосуда. Аналогичное по структуре образование определяется в перифокальных отделах правого лёгкого на границе средней и нижней доли размерами 11 мм.

В возрасте 35 лет у больного диагностировали острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средне-мозговой артерии, а проведённая КТ головного мозга выявила интракраниальные сосудистые мальформации.

Этот случай иллюстрирует множественность сосудистой аномалии в лёгких, головном мозге, доказанной с помощью современных методов исследования.

Пациентка П. 24 лет (наблюдение 6) отмечает жалобы на слабость, одышку при ходьбе, сердцебиение. Считает себя больной с трёх лет, когда впервые начались незначительные редкие носовые кровотечения. В пятилетнем возрасте к этой симптоматике добавились лёгочные кровотечения, возникающие один раз в два года в покое и во время сна. Каждый раз лечение в стационаре приводило к прекращению

геморрагий. Позже лёгочные кровотечения начали повторяться через неделю, через два-три дня. Была проведена операция резекции нижней доли левого лёгкого. После этого и по сей день пациентку беспокоят только редкие не обильные кровохарканья, и использование Е-аминокaproновой кислоты внутрь достаточно для того, чтобы остановить их. Обращает на себя внимание отсутствие анемического синдрома, несмотря на рецидивирующие лёгочные кровотечения. Это связано, возможно, с наличием продолжающегося артериовенозного шунтирования в лёгких в неоперационных зонах. У отца пациентки ранее обнаружены несколько телеангиэктазий на руке, однако геморрагический синдром не выражен.

При объективном обследовании состояние больной относительно удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые – умеренно бледные. На коже лица, слизистой полости рта, языка, пальцев рук, в области грудной клетки обнаружены множественные телеангиэктазии (рис. 2 и 3). При аускультации в лёгких хрипы не обнаружены. АД – 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 67 уд./мин. Тоны сердца – ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно и перкуторно не увеличена. Селезёнка не пальпируется.

Согласно данным КТ органов грудной клетки (рис. 8) обнаружены множественные мелкие артериовенозные мальформации в нижних отделах левого лёгкого.

При исследовании КТ головного мозга (рис. 9 и 10), в проекции сосудов Виллизиева круга отмечены мелкие очаги накопления контрастного препарата, вероятно, связанные с сосудистыми расширениями.

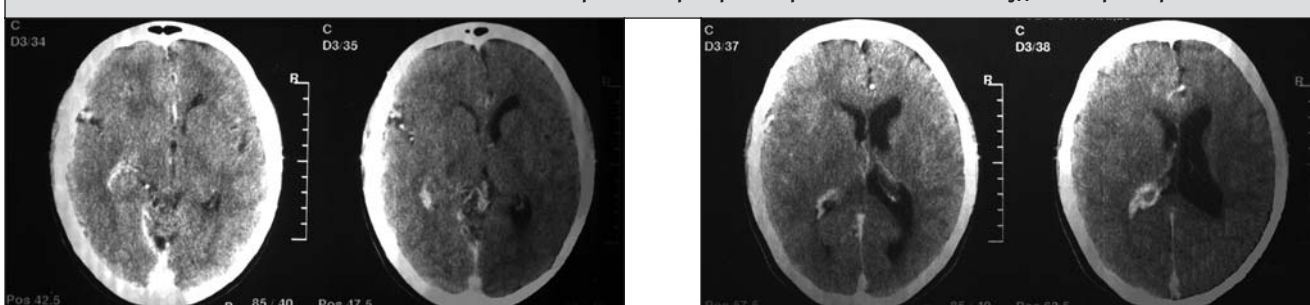
В проекции тела и заднего рога левого бокового желудочка выявляется очаг 40 × 12 мм неправильной формы повышенной плотности, подозрительный на сосудистую мальформацию.

Таким образом, данное наблюдение иллюстрирует тяжёлое течение болезни Рандю–Ослера, наличие висцеральных сосудистых мальформаций в лёгких и в головном мозге.

Представленные наблюдения иллюстрируют различные варианты клинического течения и проявлений висцеральных сосудистых аномалий при наследственной геморрагической телеангиэктазии.

Относительно редкая встречаемость заболевания, вероятно, недостаточная информированность врачей приводит к частым диагностическим ошибкам. Это может быть отчасти объяснено и тем, что наследственная предрасположенность при болезни Рандю–Ослера отмечается далеко не всегда. Кроме того, у ряда больных такой ранний клинический симптом, как геморрагии, наблюдается ещё до обнаружения видимых сосудистых изменений – телеангиэктазий.

Рис. 9–10. КТ головного мозга: мелкие очаги накопления контрастного препарата, вероятно, связанные с сосудистыми расширениями



Литература

1. *Plauchu H., de Chadaverian J.P., Bideau A. et al.* Agc – related clinical profile of hereditary haemorrhagic teleangiectasia in an epidemiologically recruited population // *Am J Med Genet*, 1989, v. 32, s. 291–297.
2. *Guttmatcher A.E., Mc Kinnon W.C., Upton M.D.* Hereditary haemorrhagic teleangiectasia a dizorded in search of the genetics community // *Am. J. Med.Genet*, 1994, v. 52, s. 198–252.
3. *Porteus M.E, Burn J., Proctor S.J.* Hereditary haemorrhagic teleangiectasia: a clinical analysis // *J Med Genet*, 1992, v. 29, s. 527–530.
4. *Gouttas F., Cortolidis C.* Etude statistique concernant haemorrhagiques // *Rev Med Moy Or.*, 1961, v. 18, p. 235–247.
5. *Juselins H. Laring J.* Epistaxis a clinical study of 1724 patiens. 1974, v. 88.
6. Горбаченко А.И. Острые желудочно-кишечные кровотечения. М., 1974. С. 97.
7. Ливановский Ю.А., Майчук Е.Ю. Анализ летальных случаев при гематологических заболеваниях // *Гематология и трансфузиология*. 1983. № 2. С. 58–61.
8. Бондаренко Б.А., Виноградский О.В., Глузбарг Б.Е. и др. // *Клиническая медицина*. 1965. № 8. С. 18–26.
9. *Snyder L.H., Doan C.A.* Is the homozygous form of multipla teleangiectasia lethal? // *J. Lab. and clin. Med.* 1944, v. 29, s. 1211–1216.
10. *Mc Allister K.A., Lennon F., Bowles-Biesecker B. et al.* Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic teleangiectasia: possible correlation with clinical phenotype // *J Med Genet.*, 1994, v. 31, s. 933–936.
11. *Mc Allister K.A., Lennon F., Bowles-Biesecker B. et al.* Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic teleangiectasia: possible correlation with clinical phenotype // *J Med Genet* 1994, v. 31, s. 927–932.
12. *Heutink P., Haitjema T., Breedveld G.J. et al.* Lincage of hereditary haemorrhagic teleangiectasia to chromosome 9q 34 and evidence for locus heterogeneity // *J Med Genet.*, 1994, v. 31, s. 933–936.
13. *Berg G.N., A. Guttmacher, D.A. Marchuk et al.* Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic teleangiectasia are pulmonare arteriovenouse malformations more common in families lincod to endoglin? // *J Med Genet.*, 1999, v. 33, s. 256–257.
14. *Mc Allister K.A., Lennon F., Bowles-Biesecker B. et al.* Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic teleangiectasia: possible correlation with clinical phenotype // *J Med Genet.*, 1994, v. 31, s. 927–932.
15. Ливановский Ю.А. Болезнь Рандю–Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия). Клиника, диагностика, лечение (методи-

ческие рекомендации). М., 1986.

16. *Haitjema T., Westermann C.J.J., Overtoomi R. et al.* Hereditary haemorrhagic teleangiectasia (Osler–Weber–Randu disease) // *Arch Intern Med.*, 1996, v. 156, s. 714–719.
17. *Halpern M., Toorner A.F., Citron B.P.* Hereditary haemorrhagic teleangiectasia: an angiographic stuy of abdominal visceral angiodisplasias associated with gastrointestinal haemorrhage radiology. 1968. v. 90, s. 1143–1149.
18. *Menantequ B.* Aspects radiologiques des localizats pulmonaryes hepaticques et spleniques de la maladie de Randu –Osler. These de medicine reims, 1969.
19. *Jaques P., Delany D.* Hepatic angiography in hereditary haemorrhagic teleangiectasia // *Gastroent. Radiol.*, 1977, v. 2, 149–152.
20. *Nyman U.* Angiography in hereditary haemorrhagic teleangiectasia // *Acta. Radiol. Diagn.*, 1977, v. 18, № 5, s. 90–581.
21. *Ralls P.W., Johnson M.B. Radin D.R. et al.* Hereditary haemorrhagic teleangiectasia: findings in the liver with color doppler sonography // *AJR, Am J Roentgenol.*, 1992, v. 159, p. 59–61.
22. *Gola A., Kotschy M., Nowicka J. Kaiser A.* Ein Fall won Morbus Osler nuit gleichzeitig bestechender Thromliozytopenie und einem Factor VIII – inhibitor // *Folia Haemat Leibzig*, 1977, v. 104, № 1, s. 102–108.
23. Суномлинов А.В. Наследственная телеангиэктазийная болезнь // Дисс. ... д-ра мед. наук, 1978.
24. Теплюк Т.Б., Самарская Г. С, Федулова Г.А. и др. Изменения в свёртывающей системе крови при болезни Ослер–Рандю (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) // *Гематология и трансфузиология*. 1985. № 10. С. 23–26.
25. Зинченко А.П. Ливановский Ю.А. Пишель Я.В. и др. Неврологические проявления принаследственной геморрагической телангиэктазии Ослер–Рандю // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1980. № 7. С. 1005–1011.
26. *Press O.W., Ramsey D.J.* Central nervous sistem infection associated with hereditary haemorrhagic teleangiectasia // *Am J Med.*, 1984, v. 77, s. 86–92.
27. *Merry G.S, Appleton D.B.* Spinal arterial malformation in a child with hereditary haemorrhagic teleangiectasia // *J Neurosurg*, 1976, v. 44. P. 613–616.
28. *Guttmacher A.E., marchuk D.A., White R.J.* Hereditary haemorrhagic teleangiectasia // *N Engl J Med*, 1995, v. 333, s. 918–924.
29. *Haitezma T., Westermann C.J., Overton T.T.C et al.* Hereditary haemorrhagic teleangiectasia (Osler–Weber–Rendu Disease) // *Arch Intern Med*, 1996, v. 156, p. 714–719.

ЖУРНАЛ

ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ

Уважаемые коллеги!
Приглашаем вас
посетить наш сайт
в Интернете!

На сайте:

- Анонс нового номера
- Архив статей
- Новости
- Календарь выставок
- Подписка

И много другой
разнообразной
и интересной
информации

WWW.T-PACIENT.RU