

UDC: 616.14-005.1-056.7-071

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(141\).2023.19-28](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(141).2023.19-28)

Received: December 30, 2022

Accepted: June 26, 2023

## Клініко-морфологічні особливості хвороби Рендю-Ослера-Вебера у пацієнта похилого віку з ознаками вісцерального ураження

Педоренко Катерина<sup>1</sup>, Ковальчук Олена<sup>2</sup>, Гормаш Павло<sup>3</sup>, Гресько Михайло<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Лікар – патологоанатом відділення загальної патології з гістологічними, молекулярно-генетичними та цитологічними дослідженнями КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради» м. Вінниця

<sup>2</sup>Лікар-інтерн медицини невідкладних станів КНП «Житомирська багатопрофільна опорна лікарня» Новоуївинської селищної ради

<sup>3</sup>завідувач відділення загальної патології з гістологічними, молекулярно-генетичними та цитологічними дослідженнями КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради» м. Вінниця

<sup>4</sup>Директор КНП «ВОПАБ ВОР», лікар-патологоанатом відділення загальної патології з гістологічними, молекулярно-генетичними та цитологічними дослідженнями КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради» м. Вінниця

### Address for correspondence:

Kovalchuk Olena

E-mail: [lena.kovalchuk0303@gmail.com](mailto:lana.kovalchuk0303@gmail.com)

*Анотація:* хвороба Рендю-Ослера-Вебера або спадкова геморагічна телеангіектазія – це аутосомно-домінантний розлад, що характеризується розширенням капілярів та вен, які зазвичай локалізуються на шкірі та слизових оболонках порожнини рота, а також у дихальних, сечових шляхах і травному тракті. Анатомічна основа хвороби – ураження кровоносних судин з дегенерацією і гіпоплазією м'язового та еластичного шарів, в результаті чого розвивається вогнищеве стоншення стінок судин з подальшим розширенням їх просвіту. Порушення ангіогенезу зберігається протягом усього життя хворого, та проявляється утворенням аневризм, телеангіектазій та артеріовенозних шунтів. Середня тривалість життя хворих з обтяженою спадковістю 63,2 роки. Пік смертності припадає на вік 50 років, що переважно пов'язують з гострими ускладненнями хвороби. Проте, серед осіб, що страждають на хворобу Рендю-Ослера-Вебера є і довгожителі, що помирають у віці 70-79 років, а причиною смерті є ускладнення основного захворювання та приєднання хронічних захворювань. Метою даної статті є більш детально розглянути можливі прояви та ускладнення, методи лікування хвороби Рендю-Ослера-Вебера для вчасного розпізнавання хвороби та надання своєчасної медичної допомоги. У даній статті описується випадок абдомінальної форми спадкової геморагічної телеангіектазії у пацієнта віком 82 роки. Наведені результати посмертного патоморфологічного дослідження ушкоджених тканин внаслідок хвороби Рендю-Ослера-Вебера. При дослідженні мікропрепаратів слизової губи, тонкої кишки, брижі тонкої кишки та печінки виявлено групи судин стінка яких місцями витончена, а місцями потовщена, в самій стінці цих судин визначається зменшення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон, присутній тільки ендотелій, що оточений

рихлюю сполучною тканиною, посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами. В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби. Пацієнт похилого віку, страждав на поєднану патологію: спадкову геморагічну телеангіектазію з артеріо-венозними мальформаціями у печінці, серці, брижі, тонкій кишці та ішемічну хворобу серця. Дані процеси ускладнились розвитком застійної серцевої недостатності, що порушувала гемодинамічні та реологічні властивості крові і сприяла виникненню тромбозу артеріо-венозних мальформацій в брижі та стінці тонкої кишки. В послідуєчому виник некроз петель тонкої кишки з розвитком розлитого гнійно-фібринозного перитоніту та ендогенної інтоксикації. Пацієнти з спадковою геморагічною телеангіектазією через несвоєчасну діагностику даного спадкового захворювання мають вищий ризик кровотеч та неврологічних ускладнень, включаючи анемію, церебральний абсцес, інсульт, венозний тромбоз та серцеву недостатність. Рання діагностика базується на клінічних даних та ретельному зборі сімейного анамнезу. У 90% пацієнтів у віці до 40 років діагноз спадкової геморагічної телеангіектазії можна встановити за допомогою критеріїв Кюрасао. Дане захворювання приносить значну кількість страждань у повсякденному житті як для пацієнтів так і для їхніх родин, потребує значної уваги мультидисциплінарної команди лікарів на кожному етапі надання медичної допомоги.

**Ключові слова:** спадкова геморагічна телеангіектазія, судинна мальформація, хронічна кровотеча, спадкові судинні захворювання, хвороба Рендю-Ослера-Вебера.

### Вступ

Хвороба Рендю-Ослера-Вебера або спадкова геморагічна телеангіектазія – це аутосомно-домінантний розлад, спричинений мутаціями генів, які кодують компоненти сигнального шляху TGF- $\beta$  в ендотеліальних клітинах. Ця вада розвитку наявна при народженні, характеризується розширенням капілярів та вен, які зазвичай локалізуються на шкірі та слизових оболонках порожнини рота, а також у дихальних, сечових шляхах і травному тракті. При розриві цих судин виникають масивні носові, шлунково-кишкові кровотечі або гематурія.

Частота спадкової геморагічної телеангіектазії складає 1 випадок на 20 тисяч осіб (Лівандовський Ю.А. & Земсков Є.В., 2010). За даними Щеглова Д.В. та співавторів частота випадків захворювання становить 1:2351, при чому захворюваність не залежить від статі (Щеглов Д.В. et al, 2016). У патогенезі захворювання основну роль мають анатомічні та функціональні зміни судин. Більше 80% пацієнтів мають мутації в одному із наступних генів:

- гені ендогліні (ENG), що кодує рецептори трансформуючого фактору росту бета-1 (TGF- $\beta$ 1) і трансформуючого фактору росту бета-3
- гені ACVRL1, що кодує активін-рецептороподібну кіназу 1 (ALK1)

- гені MADH4, що кодує SMAD4, білок, що приймає активну участь в сигнальному шляху, в якому задіяний TGF- $\beta$  (Kritcharis A. et al., 2018)

Анатомічна основа хвороби – ураження кровоносних судин з дегенерацією і гіпоплазією м'язового та еластичного шарів, в результаті чого розвивається вогнищеве стоншення стінок судин з подальшим розширенням їх просвіту. Кровоточивість пояснюється легким руйнуванням стінки судини у місці ангіоектазії, а також підвищеною фібринолітичною активністю крові (Zharkova M.S. et al., 2019; McDonald J. et al., 2011). Порушення ангіогенезу зберігається протягом усього життя хворого, та проявляється утворенням аневризм, телеангіектазій та артеріовенозних шунтів.

Маніфестація захворювання може розпочинатись у будь-якому віці, однак прояви захворювання мають прямий кореляційний зв'язок з віком пацієнта (Cottin V. et al, 2007). Більшість авторів виділяють середню тривалість життя хворих з обтяженою спадковістю на рівні 63,2 років. Ряд авторів виділяють пік смертності у віці 50 років, що переважно пов'язують з гострими ускладненнями хвороби. Проте, серед осіб, що страждають на хворобу Рандю-Ослера-Вебера є і довгожителі, що помирають у віці 70-79 років, а причиною

смерті є ускладнення основного захворювання та приєднання хронічних захворювань (Sabba C. et al, 2006).

Найбільш характерними ознаками спадкової геморагічної телеангіектазії є невеликі червоно-фіолетові судинні вузлики на обличчі, губах, ротовій та носовій слизовій оболонках, на кінчиках пальців рук та ніг. Схожі пошкодження можуть знаходитись в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Дебют захворювання відбувається у підлітковому віці та проявляється епізодами масивної носової, або шлунково-кишкової кровотечі, або масивними менструаціями і як наслідок – розвиток постгеморагічної анемії різних ступенів прояву (Sabba C. et al, 2006). У деяких пацієнтів виникають легеневі артеріовенозні мальформації, що можуть призводити до задишки, значної втомлюваності, ціанозу та еритроцитозу. У деяких сім'ях, хворих на хворобу Рандю-Ослера-Вебера, виникають субарохноїдальні крововиливи, судоми або параплегії як наслідок сформованих церебральних або спинномозкових артеріовенозних мальформацій. Печінкові мальформації призводять до печінкової недостатності та тяжкої серцево-судинної недостатності. Внаслідок тривалих масивних кровотеч у пацієнтів з спадковою геморагічною телеангіектазією спостерігається хронічна залізодефіцитна анемія.

Не зважаючи на те, що у більшості випадків перший прояв захворювання – кровотечі, артеріо-венозні мальформації часто стають місцем утворення тромбу та провокують тромбози (Gautam S et al., 2022). Також, першим симптомом може стати абсцес мозку, транзиторна ішемічна атака або інсульт, як наслідок утворення інфікованого або асептичного емболу.

Діагноз спадкової геморагічної телеангіектазії встановлюється за наявності специфічних артеріовенозних мальформацій на обличчі, в порожнині рота та носа, на пальцях та/або на внутрішніх органах в контексті епістаксису та сімейного анамнезу, а також критеріїв Кюрасао, що включають:

- спонтанні рецидивуючі носові кровотечі;

- множинні телеангіектазії в типових місцях, таких як: шкірі та слизових оболонках порожнини рота, а також у дихальних, сечових шляхах і травному тракті;
- документовані вісцеральні артеріовенозні мальформації (наприклад у легенях, печінці, головному мозку);
- анамнестичні дані (члени родини першого ступеня спорідненості з спадковою геморагічною телеангіектазією).

При наявності 3-х з перелічених критеріїв діагноз спадкової геморагічної телеангіектазії вважається достовірним та можливим при наявності 2-х критеріїв. Результати лабораторних досліджень, як правило, в нормі, за виключенням залізодефіцитної анемії у більшості пацієнтів з хворобою Рандю-Ослера-Вебера. В деяких сумнівних випадках необхідне проведення ендоскопії або ангіографії. Проведення ангіографії для пацієнтів з можливим діагнозом спадкової геморагічної телеангіектазії, згідно критеріїв Кюрасао, є «золотим» стандартом діагностики та своєчасно дозволяє попереджати важкі ускладнення.

Генетичні тести для виявлення мутацій у генах ENG, ACVRL1 и MADH4 можуть бути корисними лише для пацієнтів з атиповими проявами хвороби або для скринінгу родичів першої лінії, симптоми у яких відсутні. Скринінгові дослідження рекомендується проводити підліткам у період статевого дозрівання та у кінці підліткового віку, особливо якщо у сім'ї були випадки легневих, печінкових, церебральних артеріовенозних мальформацій. Для проведення скринінгу рекомендовано виконувати КТ легень та печінки, МРТ головного мозку (Shovlin C.L. et al 2000; Faughnan M.E. et al 2020).

Лікування більшості пацієнтів з встановленим діагнозом хвороби Рандю-Ослера-Вебера – підтримуюче. Усі доступні телеангіектазії, наприклад у носовій порожнині або у шлунково-кишковому тракті, мають бути видалені за допомогою лазерної абляції. Артеріовенозні мальформації у легенях можна лікувати шляхом хірургічної резекції або емболізації.

Зважаючи на те, що у хворих на спадкову геморагічну телеангіектазію виникають епізо-

ди масивних кровотеч, їм можуть бути необхідні переливання крові. Тому усім пацієнтам з достовірним або ймовірним діагнозом хвороби Рандю-Ослера-Вебера рекомендовано імунізацію вакциною проти гепатиту В. Більшість пацієнтів потребують безперервного лікування препаратами заліза. Лікування препаратами, які інгібують ангіогенез (талідомід, бевацизумаб), можуть зменшити кількість та щільність розростання аномальних судин (Al-Samkari H., 2021). Крім того, доведено, що бевацизумаб значно знижує кількість носових та шлунково-кишкових кровотеч (Al-Samkari H. et al 2019 & 2020; Faughnan M.E. et al 2020). Для запобігання парадоксальній емболізації судин головного мозку через легеневі артеріовенозні мальформації, всі рідини для внутрішньовенного введення мають вводиться лише через фільтри.

#### Мета

Розглянути клініко-морфологічні прояви та ускладнення хвороби Рандю-Ослера-Вебера для вчасної діагностики та надання медичної допомоги на прикладі огляду одного клінічного випадку пацієнта похилого віку та порівняти отримані дані з даними літератури.

#### Матеріали і методи

Для вивчення даного випадку було використано результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, записи лікарів, що оглядали даного пацієнта. Для проведення патологоанатомічного дослідження, було відібрано шматочки тканин органів згідно Наказу №1877 МОЗ України від 21.09.2021. Тканини фіксували в 10% забуферному розчині формаліну, проводили забір найбільш змінених ділянок, зневоднювали в спиртах, просочували парафінами і заливали в парафінові блоки. Після приготування зрізів на мікротомі, проводили фарбування гематоксилін-еозином та за Ван-Гізоном. За допомогою забарвлення гематоксилін-еозин визначили загальні структурні зміни та зміни, що характерні саме для проявів хвороби Рандю-Ослера-Вебера. При застосуванні фарбування за Ван-Гізоном, виявили склеротичні та дистрофічні зміни, візуалізували периваскулярний склероз. Фотографування мікропрепаратів проводили на морфометричному комплексі Olympus ima-

ging CORP Model NoE-410DC7:4VD56547931 зі збільшенням 40, 100, 200, 400, 800. У дослідженні дотримано міжнародних норм згідно з FDA-1997-D-0508

#### Опис клінічного випадку

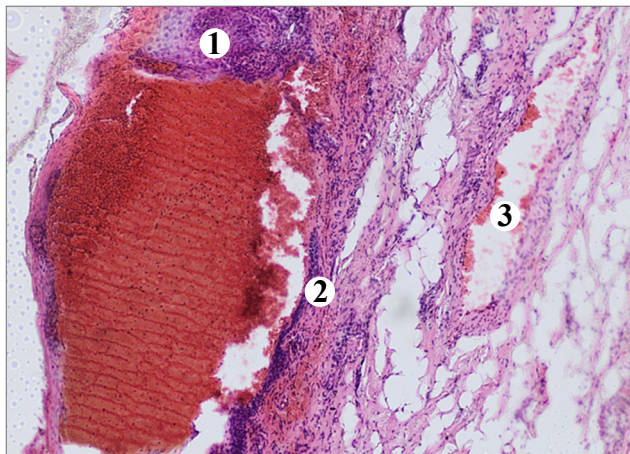
Пацієнт 82 роки, доставлений бригадою швидкої медичної допомоги в обласну лікарню зі скаргами на загальну слабкість, нудоту, блювання темним вмістом, випорожнення чорного кольору, дискомфорт та важкість в животі. Стан пацієнта прогресивно погіршувався протягом 3 днів до моменту госпіталізації.

Стан пацієнта важкий. Шкіра з дрібними петехіальними крововиливами, бліда. Також відомо, що пацієнт періодично проходив лікування з приводу хвороби Рандю-Ослера-Вебера у стаціонарних умовах терапевтичних та гематологічних відділень. При більш детальному огляді, у ході пальпації, було виявлено напруження м'язів передньої черевної стінки, живіт чутливий при пальпації по всій поверхні. У ампулі прямої кишки був виявлений темний напівсформований кал з домішками крові. Пацієнта було госпіталізовано до хірургічного відділення.

При подальшому обстеженні пацієнта, у загальному аналізі крові було виявлено зниження рівня гемоглобіну до 66 г/л та кількості еритроцитів до  $2,4 \cdot 10^{12}/л$ , а при проведенні фіброгастродуоденоскопії – езофагогастродуоденіт та грізне його ускладнення – кровотечу. На жаль, стан пацієнта прогресивно погіршувався, він помер.

У ході проведення патологоанатомічного дослідження, в першу чергу, на себе звертали увагу – утворення на шкірі, а саме: на шкірі рук, ніг, тулуба - вузликів утворення, що виступають над поверхнею шкіри, темно-червоного кольору, діаметром від 0,1 до 0,7 см. Аналогічні утворення були виявлені при огляді ротової порожнини на слизових оболонках. Було виявлено, що при натисканні на утворення, вони бліднуть. Дані утворення – судинні вузлики – одна із найбільш характерних ознак спадкової геморагічної телеангіектазії. При патоморфологічному дослідженні утворень зі слизової поверхні верхньої губи було візуалізовано групи судин, стінка яких не однорідна, має ділянки витончення та потовщення. У самій стінці цих судин

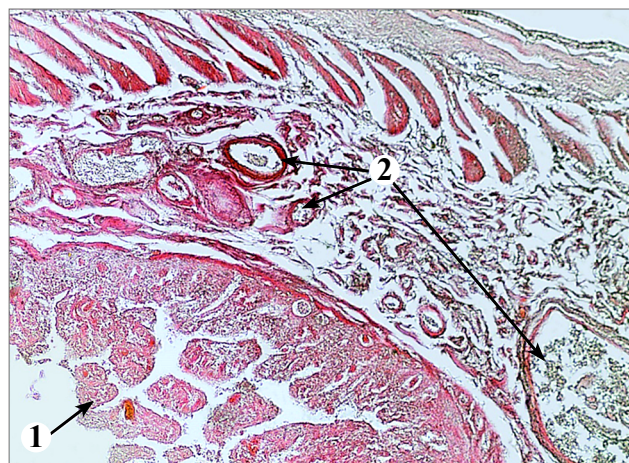
визначаються зменшення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон. Мікроскопічно у стінках судин був присутній лише ендотелій, який у свою чергу був оточений пухкою сполучною тканиною. Посткапілярні венули – розширені та анастомозують з артеріолами. Також, при вивченні зразків, були виявлені зміни дистрофічного характеру у багатошаровому пласкому епітелії (Рис. 1).



**Рис. 1.** Мікропрепарат утворення зі слизової верхньої губи (гематоксилін-еозин x200). Дистрофічні зміни багатошарового плоского епітелію (1), нерівномірне стоншення стінки судини та значне зменшення або повна відсутність м'язових та еластичних волокон (2). Посткапілярні венули розширені і анастомозують з артеріолами (3)

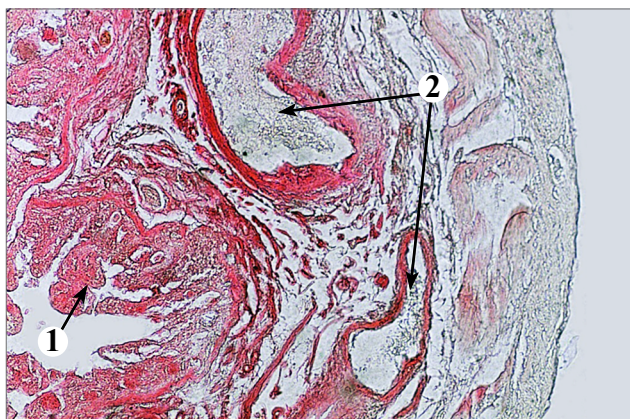
У ході дослідження черевної порожнини увагу привертало нашарування зеленувато-білих ниток фібрину на серозній оболонці тонкої кишки у ділянці клубової кишки. Слизова оболонка петель у цій ділянці – темно-сірого кольору, з темно-червоним та чорним відтінками, стінка кишки – різко витончена. Інші відділи кишківника червонуватого кольору, слизова оболонка сіро-червона, проте складчатість збережена. При проведенні патоморфологічного дослідження було виявлено, що стінка найбільш змінених ділянок тонкої кишки – набрякла. Слід звернути увагу на велику кількість точкових крововиливів, некроз слизової оболонки. Зі сторони серозної оболонки нашарування ниток фібрину. Групи судин демонструють вогнищеве витончення стінок. У таких ділянках можна виявити повну

відсутність м'язових та еластичних волокон. Мікроскопічно встановлено, що всі судини мають спільну ознаку: в них присутній лише ендотелій, який оточений рихлою сполучною тканиною. Виявлені артеріо-венозні шунти, а в просвіті цих хибно розвинутих судин – знайдено тромби. (Рис. 2, 3).



**Рис. 2.** Мікропрепарат стінки тонкої кишки (гематоксилін-еозин x100). Стінка тонкої кишки – набрякла, з великою кількістю точкових крововиливів, поширеним некрозом слизової оболонки (1). Нерівномірне стоншення стінки судин та значне зменшення або повна відсутність м'язових та еластичних волокон. Посткапілярні венули розширені і анастомозують з артеріолами (2). В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби (2). Некроз мезотелію, нашарування на ньому сегментоядерних лейкоцитів та ниток фібрину.

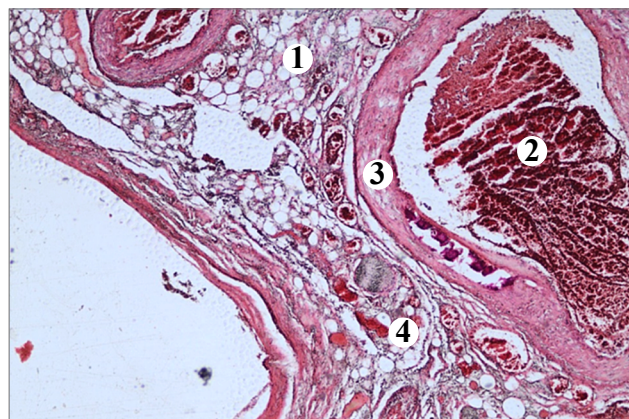
Слід зазначити, що значних змін зазнали тканини брижі, а саме її значний набряк та крововиливи. При більш детальному вивченні та проведенні мікроскопії, було виявлено значну сегментоядерну нейтрофільно-лейкоцитарну інфільтрацію. Вогнищево, у просвітах судин як артеріального так і венозного русла, виявлені змішані тромби. В стінках окремих артерій – ознаки медіакальцинозу. При дослідженні найбільш змінених ділянок, виявлено групи судин з вогнищевим стоншенням їх стінки. При більш детальному вивченні виявлено, що у їх стінці повністю відсутні м'язові та еластичні волокна, збережений лише ендотелій, який оточений рихлою сполучною тканиною. Посткапілярні венули розширені та анастомозують



**Рис. 3.** Мікропрепарат стінки тонкої кишки (гематоксилін-еозин x200) Стінка тонкої кишки – набрякла, з великою кількістю точкових крововиливів, поширеним некрозом слизової оболонки (1). Нерівномірне стоншення стінки судин та значне зменшення або повна відсутність м'язових та еластичних волокон. Посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами (2). В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби (2) Некроз мезотелію, нашарування на ньому сегментоядерних лейкоцитів та ниток фібрину.

з артеріолами, в просвіті цих хибно розвинених судин визначаються змішані тромби. (Рис. 4).

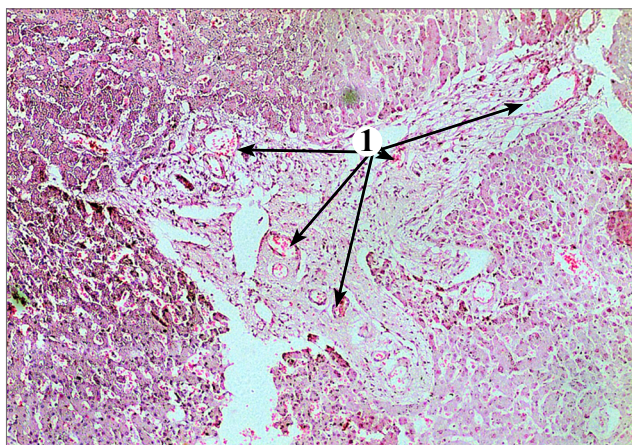
З огляду на те, що наявність телеангіектазій у печінці можуть спричиняти серцево-судинну недостатність, дослідженню печінки приділялась особлива увага. У ході вивчення, привертало до себе увагу збільшення її розмірів (28x14x12x8x6 см) та щільна консистенція. На розрізах паренхіма печінки коричнево-жовтувата, блискуча, повнокровна з дрібним червонуватим крапом. При патоморфологічному вивченні найбільш змінених ділянок печінки виявлено гепатоцити з вираженою зернистою дистрофією. Окремі ділянки паренхіми печінки демонструють вогнищеві крововиливи в центрі часточки та ділянки некрозу гепатоцитів. В перипортальних трактах виявлена значна лімфоїдна інфільтрація, у капсулі – інфільтрація сегментоядерними нейтрофілами. Також, виявляється значна кількість нашарувань ниток фібрину на капсулі печінки. Вогнищево визначаються групи судин з стоншенням, а місцями з потовщенням їх стінки. При більш детальному дослідженні, виявлено що в стінці цих судин значне змен-



**Рис. 4.** Мікропрепарат тканини брижі (гематоксилін-еозин x40). Набряк, крововиливи, сегментоядерна нейтрофільно-лейкоцитарну інфільтрація тканини (1). Вогнищево в просвітах судин як артеріального так і венозного русла – змішані тромби (2). Стінка артерій з кальцинозом в медії (3). Судини, нерівномірно стоншені, зі значним зменшенням або повною відсутністю м'язових та еластичних волокон, посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами. В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби (4).

шення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон, присутній лише ендотелій, що оточений рихлою сполучною тканиною. Посткапілярні венули розширені та анастомозують з артеріолами, в просвіті цих хибно розвинених судин визначаються змішані тромби. Навколо місць змінених судин визначаються значні розростання сполучної тканини з ознаками початку формування псевдоочащочок. (Рис. 5).

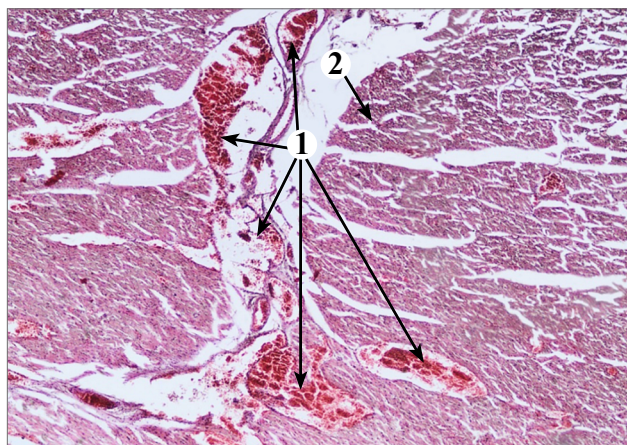
Так, як у печінці було знайдено наявність телеангіектазій та пацієнт страждав на серцево-судинну недостатність, обов'язковим є дослідження серця для встановлення причинно-наслідкового зв'язку. Серце дещо збільшене у розмірах, міокард щільнуватий. На розрізі тканини міокарду коричнево-червоного кольору, з білуватими переважуваними вогнищами, які рівномірно розкидані по всій товщі м'язу. Товщина стінки правого шлуночка – 0,4 см, а лівого – 1,7 см, що свідчить про його гіпертрофію. При дослідженні увагу привертає інтима аорти та коронарних судин з великою кількістю атеросклеротичних бляшок на різних стадіях розвитку – від ліпоїдозу до каль-



**Рис. 5.** Мікропрепарат печінки (гематоксилін-еозин x40). Судини, стінка яких місцями витончена, а місцями потовщена, в самій стінці цих судин визначаються зменшення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон, присутній тільки ендотелій, що оточений рихлою сполучною тканиною, посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами (1). Навколо цих місць визначаються розростання сполучної тканини з ознаками початку формування псевдокапсічок.

цинозу, місцями просвіт коронарних артерій звужений до 75%. При дослідженні найбільш змінених ділянок міокарду, виявлено групи судин з вогнищевим стоншенням їх стінки. При більш детальному вивченні виявлено, що у їх стінці повністю відсутні м'язові та еластичні волокна, збережений лише ендотелій, що оточений рихлою сполучною тканиною. Посткапілярні венули розширенні та анастомозують з артеріолами. У таких судинах – повнокрів'я судин, стази. Переваскулярно відмічаються ділянки розростання сполучної тканини. Кардіоміоцити у всіх досліджуваних зразках гіпертрофовані, зі значною зернистою дистрофією та вогнищевою їх фрагментацією. (Рис. 6).

Пацієнт похилого віку, страждав на поєднану патологію: спадкову геморагічну телеангіектазію з артеріо-венозними мальформаціями у печінці, серці, брижі, тонкій кишці та ішемічну хворобу серця. Дані процеси ускладнились розвитком застійної серцевої недостатності, що порушувала гемодинамічні та реологічні властивості крові і сприяла виникненню тромбозу артеріо-венозних мальформацій в брижі та стінці тонкої киш-



**Рис. 6.** Мікропрепарат міокарду (гематоксилін-еозин x40) визначаються групи судин, стінка яких місцями витончена, а місцями потовщена, в самій стінці цих судин визначаються зменшення або повна відсутність м'язових і еластичних волокон, що оточений рихлою сполучною тканиною, посткапілярні венули розширенні і анастомозують з артеріолами (1). На іншому протязі повнокрів'я судин, стази, переваскулярно розростання сполучної тканини, зерниста дистрофія кардіоміоцитів, вогнищева фрагментація та гіпертрофія міокардіофібрил (2).

ки. Надалі виник некроз петель тонкої кишки з розвитком розлитого гнійно-фібринозного перитоніту та ендогенної інтоксикації.

### Обговорення

Артеріо-венозні мальформаціями у печінці, серці, брижі, стінці тонкої кишки у даного пацієнта – типовий випадок перебігу хвороби Ренду-Ослера-Вебера, а ускладнення виявились фатальними для даного пацієнта. Згідно з критеріями Кюрасао, діагноз спадкової геморагічної телеангіектазії при розгляді даного клінічного випадку вважається достовірним. Також, випадок є унікальним, адже більшість авторів виділяють тривалість життя пацієнтів на рівні 63,2 роки, даний пацієнт був у віці 82 років.

У літературі опис телеангіектазій характеризується розширеними просвітами та стоншеними стінками капілярів, вогнищевими змінами будови стінки судин, що в своїй будові не містять еластичних та м'язових волокон, а мають лише ендотеліальні клітини. Також, часто дані ділянки судин піддаються тромбоутворенню (Macri A, Wilson AM, Shafaat O, et al., 2023). Телеангіектазії у печінці сприяють роз-

витку серцевої недостатності (McDonald J. et al., 2011). Розглядаючи даний випадок, важко сказати, чи розвиток серцево-судинної недостатності був пов'язаний з наявністю телеангіектазій у печінці, чи все ж таки з похилим віком пацієнта. При виконанні патоморфологічного дослідження, нами було виявлено стоншення та розширення дрібних судин, хибний розвиток складових стінки судин, а саме: зменшення колагену, зменшення або повну відсутність м'язових і еластичних волокон у стінці судини. Судини були оточені рихлою сполучною тканиною. Посткапілярні венули розширені і анастомозували з артеріолами. В просвіті цих хибно розвинутих судин визначаються змішані тромби, що пов'язано із реологічними змінами крові. Тому, можна з впевненістю стверджувати, що отримані результати в ході дослідження повністю відповідають морфологічним змінам, що описуються у літературі. Також, спираючись на дані літератури, слід зазначити, що пацієнти з вісцеральними спадковими телеангіектазіями, найбільш схильні до прояву важких ускладнень даної хвороби, тому потребують постійної уваги зі сторони мультидисциплінарної команди (Macri A, Wilson AM, Shafaat O, et al., 2023).

При дослідженні загального аналізу крові, у нашому клінічному випадку, було виявлено анемію важкого ступеня. За даними літератури, при виявленні анемії, окрім призначення замісного переливання крові, також слід розглянути можливість внутрішньовенного застосування препаратів заліза (Jackson S.B. et al, 2017).

### Висновки

Було розглянуто клінічний випадок вісцерального ураження хвороби Рендію-Осле-

ра-Вебера пацієнта похилого віку з летальними наслідками. Дані проведеного дослідження повністю співпадають із даними, що описуються у літературі. Отримані результати, можуть використовуватись щоденно у практиці будь-якого лікаря, адже дане захворювання має безліч клінічних проявів та може призводити до фатальних наслідків. Спадкова геморагічна телеангіектазія завдає значну кількість страждань у повсякденному житті, як для пацієнтів, так і для їхніх родин; потребує значної уваги мультидисциплінарної команди лікарів на кожному етапі надання медичної допомоги.

### Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

### Конфлікт інтересів

Дана публікація не викликає будь-якого конфлікту між авторами, не була і не буде предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в жодній формі.

### Згода на публікацію

Дотримано усіх правил та положень комітету з етики наукових публікацій (COPE)

### ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-8930-2026](https://orcid.org/0000-0002-8930-2026) (A, B, C, D, E, F)

Kateryna Pedorenko

[0000-0002-3102-7973](https://orcid.org/0000-0002-3102-7973) (B, C, D, E, F) Olena

Kovalchuk

[0000-0001-8008-1725](https://orcid.org/0000-0001-8008-1725) (A, E, F) Pavlo

Gormash

[0000-0003-1457-2205](https://orcid.org/0000-0003-1457-2205) (A, E, F) Mykhailo

Hresko

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

## ЛІТЕРАТУРА

Al-Samkari H. (2021). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood*, 137(7), 888–895. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008739>

Al-Samkari, H., Kasthuri, R. S., Parambil, J. G., Albitar, H. A., Almodallal, Y. A., Vázquez, C., Serra, M. M., Dupuis-Girod, S., Wilsen, C. B., McWilliams, J. P., Fountain, E. H., Gossage, J. R., Weiss, C. R., Latif, M. A., Issachar, A., Mei-Zahav, M., Meek, M. E., Conrad, M., Rodriguez-Lopez, J., Kuter, D. J., ... Iyer, V. N. (2021). An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*, 106(8), 2161–2169. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.261859>

Al-Samkari, H., Kritharis, A., Rodriguez-Lopez, J. M., & Kuter, D. J. (2019). Systemic bevacizumab for the treatment of chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of internal medicine*, 285(2), 223–231. <https://doi.org/10.1111/joim.12832>



C. Sabbà and others, Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia, QJM: An International Journal of Medicine, Volume 99, Issue 5, May 2006, Pages 327–334, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl037>

Cottin, V., Dupuis-Girod, S., Lesca, G., & Cordier, J. F. (2007). Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration; international review of thoracic diseases*, 74(4), 361–378. <https://doi.org/10.1159/000103205>

Faughnan, M. E., Mager, J. J., Hetts, S. W., Palda, V. A., Lang-Robertson, K., Buscarini, E., Deslandres, E., Kasthuri, R. S., Lausman, A., Poetker, D., Ratjen, F., Chesnutt, M. S., Clancy, M., Whitehead, K. J., Al-Samkari, H., Chakinala, M., Conrad, M., Cortes, D., Crocicone, C., Darling, J., ... Zarrabeitia, R. (2020). Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of internal medicine*, 173(12), 989–1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>

Gautam, S., Mawari, G., Kumar, N., Garg, S., & Daga, M. K. (2022). A case report on uneventful anticoagulation and persistence of Type 1 Respiratory Failure post severe COVID-19 infection in a patient of Osler-Weber-Rendu syndrome. *Journal of family medicine and primary care*, 11(12), 7941–7945. [https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc\\_542\\_22](https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_542_22)

Ginon, I., Decullier, E., Finet, G., Cordier, J. F., Marion, D., Saurin, J. C., & Dupuis-Girod, S. (2013). Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver vascular malformations and cardiac consequences. *European journal of internal medicine*, 24(3), e35–e39. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.013>

Govani, F. S., & Shovlin, C. L. (2009). Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *European journal of human genetics : EJHG*, 17(7), 860–871. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.35>

Grigg, C., Anderson, D., & Earnshaw, J. (2017). Diagnosis and Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *The Ochsner journal*, 17(2), 157–161.

Jackson, S. B., Villano, N. P., Benhammou, J. N., Lewis, M., Piseigna, J. R., & Padua, D. (2017). Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Digestive diseases and sciences*, 62(10), 2623–2630. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4719-3>

Kritharis, A., Al-Samkari, H., & Kuter, D. J. (2018). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica*, 103(9), 1433–1443. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.193003>

Macri A, Wilson AM, Shafaat O, et al. Osler-Weber-Rendu Disease. [Updated 2023 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>

McDonald, J., Bayrak-Toydemir, P., & Pyeritz, R. E. (2011). Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 13(7), 607–616. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182136d32>

Shovlin, C. L., Guttmacher, A. E., Buscarini, E., Faughnan, M. E., Hyland, R. H., Westermann, C. J., Kjeldsen, A. D., & Plauchu, H. (2000). Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *American journal of medical genetics*, 91(1), 66–67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p)

Лівандовський Ю.А., Земсков Є.В. Сучасні аспекти терапії спадкової геморагічної телеангіектазії (хвороби Рандю-Ослера). *Лікар швидкої допомоги*. 2010; 12: 42-48.

Щеглов Д.В., Носенко Н.М., Конотопчик С.В. та ін. Спадкова телеангіектазія, або хвороба Ослера-Рендю-Вебера. *Ендоваскулярна нейроентерохірургія*. 2016; 1(15): 73-86.

## Clinical and morphological features of Osler-Weber-Rendu disease with signs of visceral injury

**Pedorenko Kateryna<sup>1</sup>, Kovalchuk Olena<sup>2</sup>, Hormash Pavlo<sup>3</sup>, Gresko Mykhailo<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Pathologist of the department of general pathology with histological, molecular genetic and cytological studies, CNE “VRPAB of VRC”, Vinnytsia

<sup>2</sup> Intern of emergency medicine, CNE “ZMSH” NSC

<sup>3</sup> Head of the department of general pathology with histological, molecular genetic and cytological studies, CNE “VRPAB of VRC”, Vinnytsia

<sup>4</sup> Director, pathologist of the department of general pathology with histological, molecular genetics and cytological studies CNE “VRPAB of VRC”, Vinnytsia

**Address for correspondence:**

Kovalchuk Olena

E-mail: [lena.kovalchuk0303@gmail.com](mailto:lena.kovalchuk0303@gmail.com)

**Abstract:** *Randu-Osler-Weber disease or hereditary hemorrhagic telangiectasia is an autosomal dominant disorder characterized by dilated capillaries and veins, which are usually localized on the skin and mucous membranes of the oral cavity, as well as in the respiratory, urinary and digestive tracts. The anatomical basis of the disease is damage to blood vessels with degeneration and hypoplasia of the muscle and elastic layers, resulting in focal thinning of the vessel walls with further expansion of their lumen. Violation of angiogenesis persists throughout the patient's life, and is manifested by the formation of aneurysms, telangiectasias, and arteriovenous shunts. The average life expectancy of patients with burdened heredity is 63.2 years. The peak of mortality occurs at the age of 50, which is mainly associated with acute complications of the disease. However, among people suffering from Randu-Osler-Weber disease there are also long-lived people who die at the age of 70-79 years, and the cause of death is the complication of the main disease and the addition of chronic diseases. The purpose of this article is to consider in more detail possible manifestations and complications, methods of treatment of Randu-Osler-Weber disease for timely recognition of the disease and provision of timely medical assistance. This article describes a case of an abdominal form of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an 82-year-old patient. The results of the postmortem pathomorphological examination of damaged tissues due to Randu-Osler-Weber disease are presented. During the study of micropreparations of the mucous lip, small intestine, mesentery of the small intestine and liver, groups of vessels were found, the wall of which is thinned in places and thickened in places, in the wall of these vessels there is a decrease or complete absence of muscle and elastic fibers, only endothelium is present, surrounded by loose connective tissue, postcapillary venules expand and anastomose with arterioles. In the lumen of these falsely developed vessels, mixed thrombi are determined. An elderly patient suffered from a combined pathology: hereditary hemorrhagic telangiectasia with arterio-venous malformations in the liver, heart, mesentery, small intestine, and coronary heart disease. These processes were complicated by the development of congestive heart failure, which disturbed the hemodynamic and rheological properties of blood and contributed to the occurrence of thrombosis of arterio-venous malformations in the mesentery and the wall of the small intestine. In the following, necrosis of the loops of the small intestine occurred with the development of diffuse purulent-fibrinous peritonitis and endogenous intoxication. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have a higher risk of bleeding and neurological complications, including anemia, cerebral abscess, stroke, venous thrombosis, and heart failure, because of late diagnosis of this hereditary disease. Early diagnosis is based on clinical data and careful collection of family history. In 90% of patients under the age of 40, the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia can be established using the Curaçao criteria. This disease brings a significant amount of suffering in everyday life for both patients and their families, and requires significant attention of a multidisciplinary team of doctors at every stage of medical care.*

**Keywords:** [hereditary hemorrhagic telangiectasia](#), [vascular malformations](#), [pathology](#), [vascular diseases](#), [telangiectasia](#).



Copyright: © 2022 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an **open access** article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)