

Редкий случай дыхательной недостаточности у пациентки с болезнью Рандю–Ослера–Вебера

В.И. Подзолков, А.Е. Покровская[✉], В.С. Иванова, К.Е. Крылова, П.В. Лучкина, Ф.Е. Мурзаханова, Д.Д. Герасимова, И.Д. Медведев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Клинический случай представляет интерес в связи со смещением вектора основных жалоб классического проявления болезни Рандю–Ослера–Вебера в виде носовых кровотечений и анемического синдрома в сторону синдрома выраженной дыхательной недостаточности, причиной которой является наличие артериовенозных мальформаций в легких. Обсуждается важность междисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с болезнью Рандю–Ослера–Вебера.

Ключевые слова: болезнь Рандю–Ослера–Вебера, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, артериовенозные мальформации, легочная артериальная гипертензия, бевацизумаб

Для цитирования: Подзолков В.И., Покровская А.Е., Иванова В.С., Крылова К.Е., Лучкина П.В., Мурзаханова Ф.Е., Герасимова Д.Д., Медведев И.Д. Редкий случай дыхательной недостаточности у пациентки с болезнью Рандю–Ослера–Вебера. Consilium Medicum. 2024;26(12):886–890. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203097

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

An unusual case of respiratory failure in a patient with Randu–Osler–Weber disease. Case report

Valery I. Podzolkov, Anna E. Pokrovskaya[✉], Victoria S. Ivanova, Kseniya E. Krylova, Polina V. Luchkina, Fatima E. Murzakhanova, Darya D. Gerasimova, Ivan D. Medvedev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Clinical observation is of interest due to the shift in the vector of the main complaints of the classic manifestation of Randu–Osler–Weber disease in the form of epistaxis and anemia syndrome towards the syndrome of severe respiratory failure, the cause of which is the presence of arteriovenous malformations in the lungs. The importance of an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of patients with Randu–Osler–Weber disease is discussed.

Keywords: Randu–Osler–Weber disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, arteriovenous malformations, pulmonary arterial hypertension, bevacizumab

For citation: Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Ivanova VS, Krylova KE, Luchkina PV, Murzakhanova FE, Gerasimova DD, Medvedev ID. An unusual case of respiratory failure in a patient with Randu–Osler–Weber disease. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(12):886–890. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203097

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Покровская Анна Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: pokrovskaya_a_e@staff.sechenov.ru

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Иванова Виктория Сергеевна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Крылова Ксения Евгеньевна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Лучкина Полина Владимировна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Мурзаханова Фатима Евгеньевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Anna E. Pokrovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: pokrovskaya_a_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8875-9032

Valery I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0758-5609

Victoria S. Ivanova – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0005-3548-357X

Kseniya E. Krylova – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0009-2485-9008

Polina V. Luchkina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0000-8260-2491

Fatima E. Murzakhanova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-2388-3384

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера, или наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), – заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, которое характеризуется сосудистыми дисплазиями с образованием телеангиэктазий на коже, слизистых оболочках, а также артериовенозными мальформациями (АВМ) во внутренних органах. Встречаемость составляет 1:5000–1:8000. Данная болезнь диагностируется во всех расовых группах и с одинаковой частотой поражает как мужчин, так и женщин [1, 2]. Вклад в изучение, описание заболевания, выявление семейного характера и патогенетических аспектов внесли французский врач Анри Рандю, канадский терапевт Вильям Ослер, немецкий врач Фредерик Вебер [3–5].

В основе НГТ лежат хромосомные мутации, которые приводят к нарушению в сигнальном пути трансформирующего фактора роста β , в результате чего нарушаются нормальный ангиогенез и механизмы регуляции клеток [6]. В литературе описано несколько генетических форм данного заболевания. При первом варианте (мутация гена эндоглина) [7, 8] чаще наблюдаются легочные АВМ, при втором (мутация гена *ACVRI*) отмечается поражение печени [5, 9–11]. В последнее время выделяют форму, детерминированную мутацией белка гена *SMAD4* [5, 10–12], которая проявляется типичной клинической картиной и симптомами ювенильного полипоза.

Ведущую роль в патогенезе заболевания играют анатомические и функциональные изменения сосудов, в результате поражения которых развиваются дегенерация и гипоплазия мышечного и эластического слоев. Кровоточивость обусловлена легкой ранимостью сосудистой стенки и высокой фибринолитической активностью крови [11].

Клинически НГТ проявляется рецидивирующими носовыми кровотечениями, телеангиэктазиями, а также симптомами, вызванными наличием АВМ во внутренних органах [13–15].

Согласно критериям Куразао диагноз НГТ может быть установлен клинически на основании выявления любых 3 из 4 критериев:

- 1) множественные телеангиэктазии на характерных участках: губах, ротовой полости, носу, ушных раковинах;
- 2) повторяющиеся, спонтанные кровотечения;
- 3) висцеральные поражения – телеангиэктазии в желудочно-кишечном, респираторном трактах (с кровотечениями или без), артериовенозные шунты в легких, печени, головном мозге (ГМ) и позвоноках;
- 4) семейный характер заболевания.

В соответствии с современными тенденциями лечение направлено на коррекцию ангиогенеза [16]. Доказана целесообразность назначения препаратов с антиангиогенным действием, которые применяют в онкологии. Бевацизумаб – препарат на основе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител, который связывает рецепторы эндотелиальных клеток и является его конкурентным антагонистом. Доказана его эффективность в отношении уменьшения длительности и частоты эпизодов носовых кровотечений при НГТ [17–19].

Описание клинического случая

Пациентка М., 52 года, поступила в терапевтическое отделение УКБ №4 18 декабря 2023 г. с жалобами на об-

Рис. 1. Внешний вид пациентки: признаки выраженного акроцианоза, пальцы в виде «барабанных палочек» и ногти в виде «часовых стекол», телеангиэктазии на пальцах и языке.



щую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке.

Наследственный анамнез: у отца – болезнь Рандю–Ослера–Вебера, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у матери – ГБ, у родной сестры – мальформации сосудов печени. У отца и сестры отмечаются частые носовые кровотечения. Гинекологический анамнез: 2 беременности, родоразрешение путем кесарева сечения, вторые роды осложнились маточным кровотечением с последующей гистерэктомией (2004 г.). В 2019 г. диагностирована бронхиальная астма (БА), ежедневно использует Симбикорт 160+4,5 мкг/доза/сут. Два года назад диагностирована ГБ 3-й степени, регулярно принимает Телпрес Плюс 12,5/40 мг по 1/2 таблетки утром, при самоконтроле артериальное давление находится в пределах целевых значений. Пациентка – врач-фтизиатр.

С детского возраста отмечает носовые кровотечения, продолжительность и интенсивность которых варьируются. Впервые перенесла ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии в 1992 г., тогда же выполнена ангиография сосудов ГМ, по результатам которой патологии не выявлено. Далее перенесла ОНМК в 1999, 2002 г. и в октябре 2023 г. В 2008 г. при обследовании перед операцией по поводу туберкулемы проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), на которой выявлены мальформации ветвей левой легочной артерии. Проведена ангиопульмонография и выполнена эмболизация этих АВМ. Тогда же поставлен диагноз НГТ. Госпитализирована с целью определения причины слабости, низкой толерантности к физической нагрузке, одышки.

При осмотре обращают на себя внимание акроцианоз, изменение пальцев, ногтей рук по типу «барабанных палочек», «часовых стекол», на коже и слизистой языка – телеангиэктазии (рис. 1).

Частота дыхательных движений – 20 в минуту, сатурация – 89%. При инсuffляции увлажненного кислорода со скоростью потока 5 л/мин сатурация составила 98%. При

Герасимова Дарья Дмитриевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Медведев Иван Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

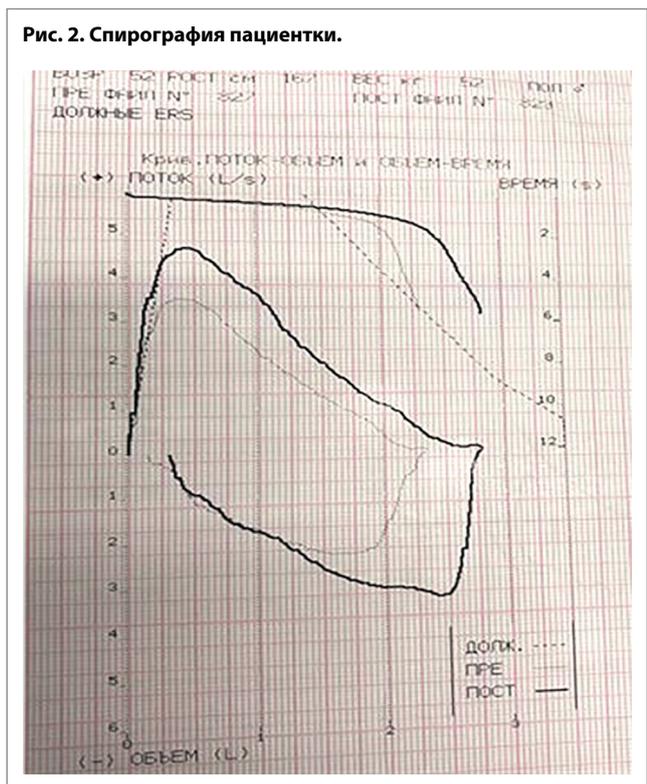
Darya D. Gerasimova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-7015-0829

Ivan D. Medvedev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4210-2841

Таблица 1. Показатели спирографии пациентки

Показатель	Значение	% от нормы
ЖЕЛ, л	2,20	54
ФЖЕЛ, л	2,34	60
ОФВ ₁ , л	1,86	58
СОС 25–75%	1,75	47
Индекс Тиффно	84,5	108

Примечание. СОС – средняя объемная скорость на промежутке 25–75% от ФЖЕЛ.



аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта не выявлено.

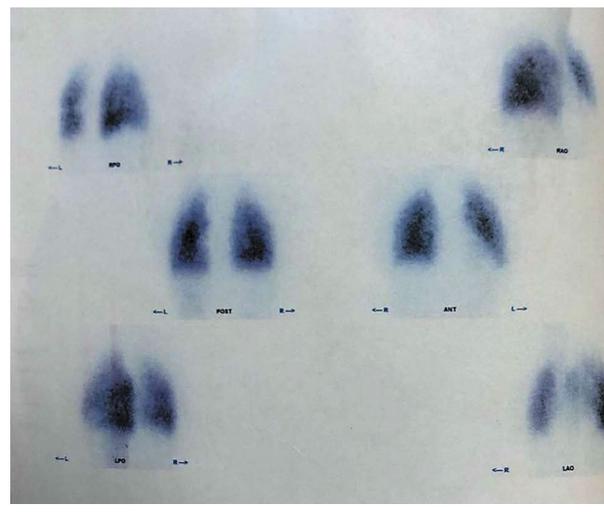
По данным лабораторных и инструментальных методов обследования в общем анализе крови выявлены: эритроциты – $5,2 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 163 г/л, гематокрит – 48%, другие показатели в норме. У пациентки вместо ожидаемого анемического синдрома обнаружено повышение уровня гемоглобина и гематокрита, что интерпретировано как следствие компенсаторной реакции организма на хроническую гипоксемию. В биохимическом анализе крови отмечены повышение уровня креатинина (109,9 мкмоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ 49,75 мл/мин/1,73 м²), а также повышение уровня общего билирубина (35,5 мкмоль/л) за счет непрямого фракции (32 мкмоль/л). D-димер (маркер тромбообразования) – 0,33 мкг/мл (норма – <0,5). Электрокардиография: без отклонений. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) камеры сердца не расширены, зоны нарушения локальной сократимости не выявлены, наблюдаются митральная (I–II стадия) и трикуспидальная (I–II стадия) регургитация, легочная регургитация (I стадия), признаки легочной гипертензии (ЛГ) – систолическое давление 40 мм рт. ст., фракция выброса левого желудочка – 67%, аорта не расширена, перикард без особенностей. Данные спирографии представлены в табл. 1 и на рис. 2.

Рис. 3. КТ ОГК пациентки.



Примечание. Стрелки указывают на АВМ, заполненные контрастным веществом.

Рис. 4. ОФЭКТ легких пациентки.



Анализируя результаты спирографии, мы пришли к выводу о том, что значительное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) является признаком рестриктивных нарушений, в связи с чем для более точной диагностики выполнена бодиплетизмография, согласно которой ОФВ₁/ФЖЕЛ – 76,8%, снижение ОФВ₁ до 65%. Общая емкость легких – 85%, функциональная остаточная емкость – 125%, остаточный объем легких – 108%. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide – DLCO), скорректированная по гемоглобину, – 57% долж. Заключение: нарушение диффузионной способности легких средней тяжести, рестриктивные нарушения.

Выявленная ЛГ требовала выполнения КТ ОГК с внутривенным контрастированием. Заключение: прямых признаков тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не выявлено. Округлые структуры нижних долей обоих легких, вероятно, сосудистого генеза (АВМ?). Состояние после эмболизации АВМ в нижней доле слева и резекции S₁₁ справа (рис. 3).

Принимая во внимание наличие дыхательной недостаточности (ДН) 2-й степени и подозрение на АВМ, для оценки перфузионной способности легких, верификации АВМ, их функциональных характеристик проведена однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ) легких (рис. 4). Заключение: скintiграфических данных за дефекты перфузии в легких в настоящее время не получено, признаков ТЭЛА нет. Скinti-признаки ЛГ и шунта справа-налево.

Учитывая неоднократные эпизоды ОНМК в анамнезе, выполнена магнитно-резонансная томография ГМ. Заключение: последствия перенесенных лакунарных инсультов в таламусе справа и в левой доле мозжечка. Магнитно-

резонансные признаки церебральной микроангиопатии (Fazekas 1) на фоне атрофических изменений ГМ. Единичные экстравазаты в больших полушариях мозга и в варолиевом мосту. Проконсультирована врачом-неврологом, рекомендована консультация врача-генетика для дальнейшего решения вопроса о назначении бевацизумаба.

Суммируя полученные данные и отсутствие признаков обострения БА, решено, что причиной ДН является наличие сосудистых аномалий (крупных АВМ) в легких и шунтирования крови справа-налево. Для определения дальнейшей тактики пациентка проконсультирована у эндovasкулярного хирурга. Заключение: в связи с наличием АВМ в легких, являющихся причиной парадоксальных эмболий и, как следствие, ОНМК, показано эндovasкулярное лечение – окклюзия афферентов АВМ легочных артерий. 23 января 2024 г. проведена эмболизация 2 ветвей левой легочной артерии. Месяц спустя, при телефонном разговоре, клинически пациентка не отметила улучшения состояния, выраженность одышки оставалась прежней, а сатурация на атмосферном воздухе – без существенной положительной динамики.

Обсуждение

Ведущим синдромом в клинической картине пациентки является синдром хронической гипоксемии, который проявляется выраженным периферическим акроцианозом, низкой сатурацией кислорода, полицитемическим синдромом. Первоначальной диагностической концепцией развития данной патологии являлась гипотеза ДН вследствие БА, однако согласно данным спирометрии, бодиплетизмографии не выявлены признаки бронхиальной обструкции. Наличие ЛГ по данным ЭхоКГ и одышки при обычной физической нагрузке побудило нас к выполнению КТ ОГК с внутривенным контрастированием. По результатам данного исследования диагноз ТЭЛА не подтвержден, однако выявлены признаки, характерные для АВМ. ОФЭКТ легких внесла ясность в понимание патогенеза хронической гипоксии у нашей пациентки: помимо подтверждения ЛГ выявлены признаки шунта справа-налево. Наличие в анамнезе нескольких ОНМК, осложненных афазией с длительным восстановительным периодом, левосторонним гемипарезом, вестибуло-атактический синдром и высокая вероятность возникновения новых сосудистых катастроф в результате развития тромбов в крупных АВМ легких определили необходимость хирургического лечения. Пациентке выполнена окклюзия афферентов АВМ легочных артерий. Рекомендована консультация врача-генетика для дальнейшего решения вопроса о назначении бевацизумаба с целью стабилизации патологического ангиогенеза.

Заключение

Представленный клинический случай уникален. Особенностью его является то, что пациентка предъявляла жалобы не на носовые кровотечения, которые наблюдаются практически у всех пациентов с НГТ, или на симптомы, которые характерны для железодефицитной анемии, а на обусловленные хронической гипоксией, такие как низкая толерантность к физической нагрузке, одышка при умеренной ходьбе.

Наличие АВМ в разных органах способствует разнообразию клинических симптомов, что во многом затрудняет диагностику НГТ. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по ведению данной категории пациентов. Пациентам с НГТ целесообразно выполнение ЭхоКГ для оценки ЛГ, КТ ОГК с контрастированием для своевременного выявления АВМ как потенциальных источников тромбоэмболических осложнений. Выбор тактики лечения индивидуален и зависит от конкретного случая. Для лечения таких пациентов необходимо привлекать врачей разных специальностей: гематолога, оториноларинголога,

хирурга, невролога, кардиолога, генетика. Таким образом, НГТ является классическим примером патологии, при которой требуется персонализированный и мультидисциплинарный подход.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: В.И. Подзолков, А.Е. Покровская – разработка концепции статьи, подготовка текста, редактирование статьи, обследование и лечение пациентки; В.С. Иванова, К.Е. Крылова, И.Д. Медведев – обследование, лечение пациентки, подготовка материалов и написание текста статьи; П.В. Лучкина, Ф.Е. Мурзаханова, Д.Д. Герасимова – написание текста статьи. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: V.I. Podzolkov, A.E. Pokrovskaya – development of the concept of the article, preparation of the text, editing the article, examination and treatment of the patient; V.S. Ivanova, K.E. Krylova, I.D. Medvedev – examination, treatment of the patient, preparation of materials and writing the text of the article; P.V. Luchkina, F.E. Murzakhanova, D.D. Gerasimova – writing the text of the article. All authors approved the final version of the publication.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Albiñana V, Cuesta AM, Rojas-P I, et al. Review of Pharmacological Strategies with Repurposed Drugs for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related Bleeding. *J Clin Med.* 2020;9(6):1766. DOI:10.3390/jcm9061766
- Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(11):1217-28. DOI:10.1164/rccm.201407-1254CI
- Rendu M. Epistaxis repetes chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1886;13:731-3.
- Osler W. On a family form of recurring epistaxis. Associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Med J.* 1901;12:333-7.
- Таганов А.В., Тамразова О.Б., Молочков А.В., и др. Современные аспекты болезни Рандю-Ослера-Вебера. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(6):127-33 [Taganov AV, Tamrazova OB, Molochkov AV, et al. Modern aspects of Rendu-Osler-Weber disease. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky.* 2019;98(6):127-33 (in Russian)].
- Ruiz-Llorente L, Gallardo-Vara E, Rossi E, et al. Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(10):933-47. DOI:10.1080/14728222.2017.1365839
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010;24(6):203-19. DOI:10.1016/j.blre.2010.07.001
- Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006;43(2):97-110. DOI:10.1136/jmg.2005.030833
- Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Соколова Л.В. Болезнь Рандю-Ослера-Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания. *Пульмонология.* 2023;33(2):216-24 [Mizernitskiy YuL, Shatokha PA, Sokolova LV. Rendu-Osler-Weber disease (or hereditary hemorrhagic telangiectasia) with respiratory involvement. *Pulmonologiya.* 2023;33(2):216-24 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224

10. Sadick H, Hage J, Goessler U, et al. Does the genotype of HHT patients with mutations of the ENG and ACVRL1 gene correlate to different expression levels of the angiogenic factor VEGF? *Int J Mol Med*. 2008;22(5):575-80.
11. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol*. 1990;95(4):422-7. DOI:10.1111/1523-1747.ep12555569
12. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004;363(9412):852-9. DOI:10.1016/S0140-6736(04)15732-2.
13. van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, et al. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest*. 2010;138(4):833-9. DOI:10.1378/chest.09-1849
14. Di Guardo F, Lo Presti V, Costanzo G, et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations (PAVMs) and Pregnancy: A Rare Case of Hemothorax and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019;2019:8165791. DOI:10.1155/2019/8165791
15. Welle CL, Welch BT, Brinjikji W, et al. Abdominal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 333 patients over 15 years. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(7):2384-31. DOI:10.1007/s00261-019-01976-7
16. Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med*. 2010;16(4):420-8. DOI:10.1038/nm.2131
17. Rohrmeier C, Sachs HG, Kuehnel TS. A retrospective analysis of low dose, intranasal injected bevacizumab (Avastin) in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(2):531-6. DOI:10.1007/s00405-011-1721-9
18. Oosting S, Nagengast W, deVries E. More on bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2009;361(9):931. DOI:10.1056/NEJMc091271
19. Riss D, Burian M, Wolf A, et al. Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck*. 2015;37(6):783-7. DOI:10.1002/hed.23655

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024