https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224

Check for updates

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания

Ю.Л.Мизерницкий, П.А.Шатоха ✉, *Л.В.Соколова*

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

Резюме

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) – редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, характеризуемое различными сосудистыми дефектами, включая носовые кровотечения, расширение кровеносных сосудов (телеангиэктазии) и артериовенозные мальформации (АВМ) в легких и других внутренних органах. Легочные АВМ наблюдаются у 15–50 % больных НГТ. Заболевание манифестирует в детском возрасте и нарастает при тяжелых клинических проявлениях в течение всей жизни больного. Эпонимичное название болезни Рандю–Ослера–Вебера происходит от фамилий врачей, впервые ее описавших в середине XIX века. Несмотря на определенные успехи в изучении этиологии и патогенеза этого заболевания, тактика лечения до сих пор остается недостаточно определенной. **Целью** обзора является систематизация сведений об этиологии, диагностике и лечении НГТ. В статье представлены современное состояние проблемы, основные диагностические исследования и принципы медикаментозного и хирургического лечения. **Заключение.** При полиорганном поражении при НГТ требуется междисциплинарный подход к ведению таких пациентов как в детском, так и взрослом возрасте. С открытием генетических основ этиологии заболевания перспективным направлением в лечении является применение патогенетической терапии с использованием гуманизированных моноклональных антител. Однако данный вид терапии требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: болезнь Рандю–Ослера–Вебера, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, мальформации, трансформирующий фактор роста, транексамовая кислота, бевацизумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В описанном клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Мизерницкий Ю.Л. и соавт., 2023

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Соколова Л.В. Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 216–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224

Randu – Osler – Weber disease (or hereditary hemorrhagic teleangectasia) with respiratory involvement

Yuri L. Mizernitskiy, Polina A. Shatokha ✉, *Lyudmila V. Sokolova*

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare autosomal-dominantly inherited disease characterized by various vascular defects, including nosebleeds, dilation of blood vessels (telangiectasias), and arteriovenous malformations (AVMs) in the lungs and other internal organs. Pulmonary AVMs are observed in 15 – 50% of patients with HHT. The disease manifests in childhood, with the severity of clinical manifestations increasing throughout the patient's life. The eponymous name of Randu – Osler – Weber disease comes from the surnames of the physicians who first described it in the mid-19th century. Despite some progress in understanding its etiology and pathogenesis, treatment tactics remains incomplete. **The aim** of this review is to systematize information on the etiology, diagnosis, and treatment of HHT. This review presents the current status of the problem, lists the main diagnostic tests and the principles of pharmacological and surgical treatment. **Conclusion.** The polyorganic lesions in HHT require an interdisciplinary approach to the management of these patients both in childhood and in adulthood. With the discovery of the genetic basis of the disease, pathogenetic therapy with humanized monoclonal antibodies seems promising. However, this therapy requires further research.

Key words: Randu – Osler – Weber disease, hereditary hemorrhagic teleangectasia, malformations, transforming growth factor, tranexamic acid, bevacizumab.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. In the described clinical case, the patient's data were used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Mizernitskiy Y.L. et al., 2023

For citation: Mizernitskiy Y.L., Shatokha P.A., Sokolova L.V. Randu – Osler – Weber disease (or hereditary hemorrhagic teleangectasia) with respiratory involvement. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 216–224 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (БРОВ), также известная как наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), является аутосомно-доминантным заболеванием с фенотипическими проявлениями, которые включают в себя телеангиэктазии на коже и слизистых оболочках (СО), а также легочные, спинномозговые, печеночные и другие висцеральные артериовенозные мальформации (АВМ).

Целью данного обзора является систематизация сведений об этиологии, диагностике и лечении НГТ. В статье представлены современное состояние проблемы, основные диагностические исследования и принципы медикаментозного и хирургического лечения.

История

Синдром, описанный Рандю (Париж, 1896), Ослером (Балтимор, 1901) и Вебером (Лондон, 1907), представляет собой семейные случаи рецидивирующих носовых кровотечений (НК) и телангиэктазий на коже лица, был переименован Хейнсом (1909) в НГТ. Синонимы заболевания – геморрагический семейный ангиоматоз, семейная геморрагическая телеангиэктазия, генерализованный ангиоматоз и др. Общепринятой классификации наследственной телеангиэктазии до настоящего времени нет.

Эпидемиология

НГТ представляет собой редкое наследственное сосудистое заболевание, частота которого составляет около 1 случая на 5 000–10 000 населения [1, 2]. Болезнь встречается во всех расовых и этнических группах и с одинаковой частотой поражает как мужчин, так и женщин.

Этиология и патогенез

Основу формирования НГТ составляют мутации в сигнальном пути трансформирующего фактора роста (TGF-β), который контролирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. В случае мутаций нарушаются регуляции и аномальный ангиогенез [3]. В настоящее время известны и хорошо изучены 3 основные мутации, каждая со своим специфическим фенотипом (рис. 1). Первый вариант (1-й тип наследственной телеангиэктазии (НГТ-1)) связан с мутацией гена эндоглина (*ENG*) – человеческого двухмерного мембранного гликопротеина, который экспрессируется на эндотелиальных клетках сосудов и имеет тенденцию к формированию большого числа АВМ легких и центральной нервной системы (ЦНС) [4, 5]. Мутация гена *ACVRL1,* характерная для второго варианта наследственной телеангиэктазии (НГТ-2), как правило, приводит к формированию АВМ печени [6]. Оба варианта поровну обусловливают наибольшее число случаев заболевания НГТ. Третий фенотип мутации гена *SMAD4* обнаруживается у пациентов с НГТ с частотой ⩽ 1–2 % и представляет собой сочетание ювенильного полипоза, обычно толстой кишки, и классический вариант НГТ [7].

По данным литературы, в 2013 г. выявлена мутация гена *GDF2,* кодирующего морфогенетический белок-9 (BMP9), лиганд семейства TGF-β [9]. Мутации в *GDF2*, эндоглине, *ACVRL1* или *MADH4*, кодирующий ген *SMAD4,* приводят к нарушению регуляции клеток, структуры эластического и мышечного слоя сосудов и аномальному ангиогенезу. Генетические дефекты приводят к множественным васкулопатиям, особенно капиллярных сосудов и сосудов паренхиматозных органов. Чрезмерная ранимость сосудистой стенки, повышение фибринолитической активности крови приводят к кровоточивости из патологических сосудов (аневризм, телеангиэктазий, артериовенозных шунтов), образование которых возможно на протяжении всей жизни больного. При гистологическом исследовании обнаруживается неправильной формы синусообразные расширения сосудов, истонченные стенки которых образованы эндотелиальными клетками и рыхлой соединительной тканью [10].

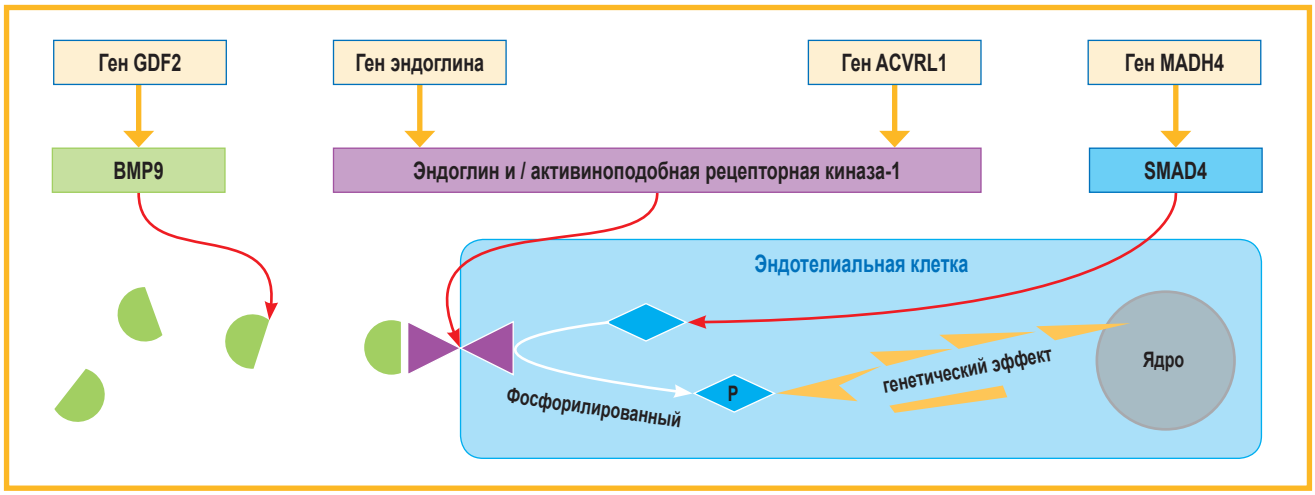

Рис. 1. Мутации, приводящие к развитию наследственной геморрагической телеангиэктазии [8]
Figure 1. Mutations leading to the development of hereditary hemorrhagic telangiectasia [8]

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

В настоящее время в зависимости от мутации выделяются множество молекулярно-генетических вариантов заболевания. В базе данных ARUP (*http://arup.utah.edu/database/hht/*) зарегистрировано около 550 различных патогенных мутаций *ACVRL1* и 490 патогенных мутаций *ENG* [11].

Клиническая картина

Несмотря на тот факт, что заболевание начинает манифестировать в любом возрасте, основные клинические проявления наблюдаются позднее.

Носовые кровотечения. НК являются наиболее распространенным проявлением заболевания и обнаруживаются у 95 % пациентов. НК чаще всего носят рецидивирующий характер, возникают спонтанно и могут приводить к хронической анемии, при этом неизбежно ухудшается качество жизни пациентов [12]. Рецидивирующие НК являются распространенным симптомом у взрослых с НГТ, у детей они возникают реже [13]. Кровотечение, связанное с НГТ, отличается от доброкачественного детского НК тем, что его источником являются назальные телеангиэктазии, которые морфологически отличаются от удлиненных поверхностных сосудов, которые обычно можно обнаружить у детей с НК. По данным *Folz B.J. et al.*, у детей рецидивирующее НК как симптом отмечался не более чем в 40 % случаев, тогда как у 30 % больных НГТ информация о НК не представлена [14].

Телеангиэктазии. Патогномоничным признаком принято считать многочисленные мелкие АВМ – телеангиэктазии, которые чаще всего локализуются на коже и СО в виде «паутинок» или «сосудистых звездочек» от ярко-красного до темно-фиолетового цвета. Размер типичной телеангиэктазии составляет < 5 мм, при надавливании бледнеет. На лице телеангиэктазии локализуются в периоральной зоне, периорбитально и на красной кайме губ; при осмотре полости рта наиболее часто можно обнаружить множество мелких телеангиэктазий на СО и деснах. На конечностях большее количество телеангиэктазий отмечается на акральных участках – кистях и стопах. Для них характерна симметричность высыпаний. Телеангиэктазии кожи и СО полости рта встречаются у 20–30 % пациентов [14]. Отмечено, что изменения на коже развиваются несколько позже, чем на слизистой полости носа [15, 16]. Самое раннее начало телеангиэктазий описано у маленькой девочки в возрасте 1 года [17]. Возникновение телеангиэктазий в столь раннем возрасте можно рассматривать как довольно редкое явление.

При вовлечении в патологический процесс внутренних органов и ЦНС БРОВ может протекать бессимптомно до появления первых осложнений. Частота поражения внутренних органов увеличивается с возрастом.

Церебральные артериовенозные мальформации. По данным *T.Morgan et al.* показано, что АВМ ЦНС являются наиболее часто описываемыми сосудистыми поражениями у детей и подростков с НГТ и в случае развития внутричерепного кровоизлияния являются основной причиной смерти у детей с НГТ. В случае положительного исхода в течение дальнейшей жизни такие дети страдают от значительных неврологических нарушений [18]. В связи с этим прогностически значимо проведение скрининга головного мозга у каждого младенца, родившегося у родителей с НГТ. Классические АВМ головного мозга, также известные как пиальные АВМ, представляют собой аномальные соединения между пиальными артериями и венами с очагом, расположенным в самой паренхиме мозга, что приводит к развитию артериовенозного шунта. Примерно 2 % церебральных АВМ связаны с НГТ, при этом церебральные АВМ отмечаются у 5–10 % пациентов с НГТ [19]. Также специфическими признаками АВМ у пациентов с НГТ являются кортикальное расположение и множественность (рис. 2).

Симптомами АВМ ЦНС могут быть головные боли, умеренный неврологический дефицит, судороги, гемипарез, гемианопсия, мозжечковые симптомы,

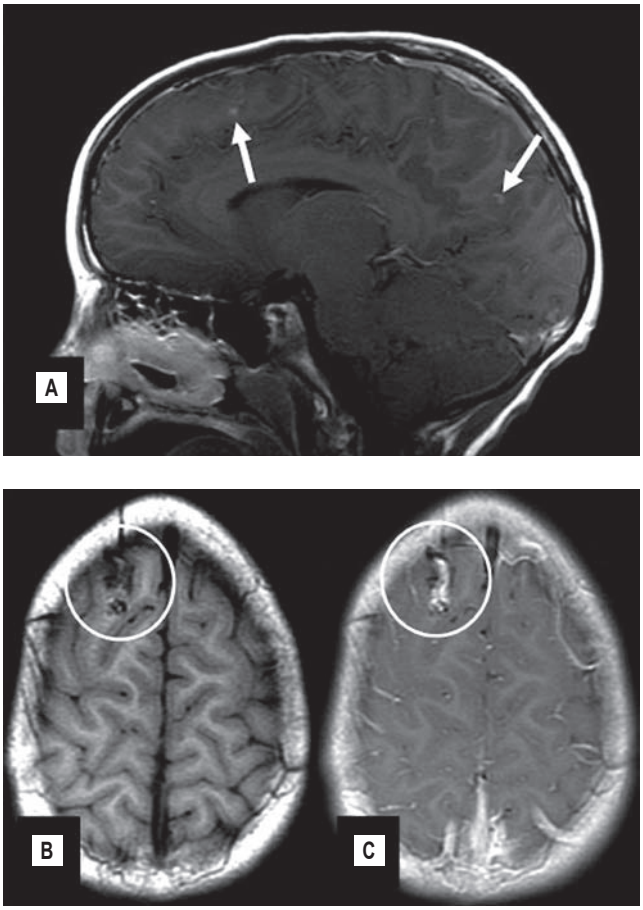

Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: А – в сагиттальной проекции с внутривенным контрастированием (очаги усиления сигнала в задней теменной и лобных долях); в аксиальной проекции до (В) и после (С) внутривенного контрастирования. Артериовенозные мальформации в правой лобной доле [8]

Figure 2. Magnetic resonance imaging of the brain: A – sagittal view with intravenous contrast enhancement (foci of signal amplification in the posterior parietal and frontal lobes); axial view before (B) and after (C) intravenous contrast. Arteriovenous malformations in the right frontal lobe [8]

спастичность и дисфункция мочевого пузыря [18]. Однако неврологические симптомы также могут быть вызваны парадоксальными эмболами от АВМ легких [20]. Для отображения внутренней ангиоархитектуры поражения «золотым стандартом» диагностики АВМ благодаря своему высокому разрешению и высокой частоте кадров остается цифровая субтракционная ангиография [21]. Спинальные АВМ являются наиболее редкими клиническими проявлениями НГТ, но у некоторых детей также могут быть первым проявлением заболевания [22].

На 2-м месте по распространенности остаются сосудистые пороки развития легких. У 15–50 % больных при НГТ-1 наиболее часто наблюдаются легочные АВМ, в то время как наличие артериовенозных шунтов в легких в 80–90 % случаев является проявлением БРОВ [23]. Клинические признаки обычно появляются в более старшем возрасте (после 40 лет), в детстве клинические проявления отмечаются только у 15 % пациентов [24]. В целом выраженность клинической симптоматики напрямую зависит от величины артериовенозного шунта [25]. У 60 % пациентов сосудистые

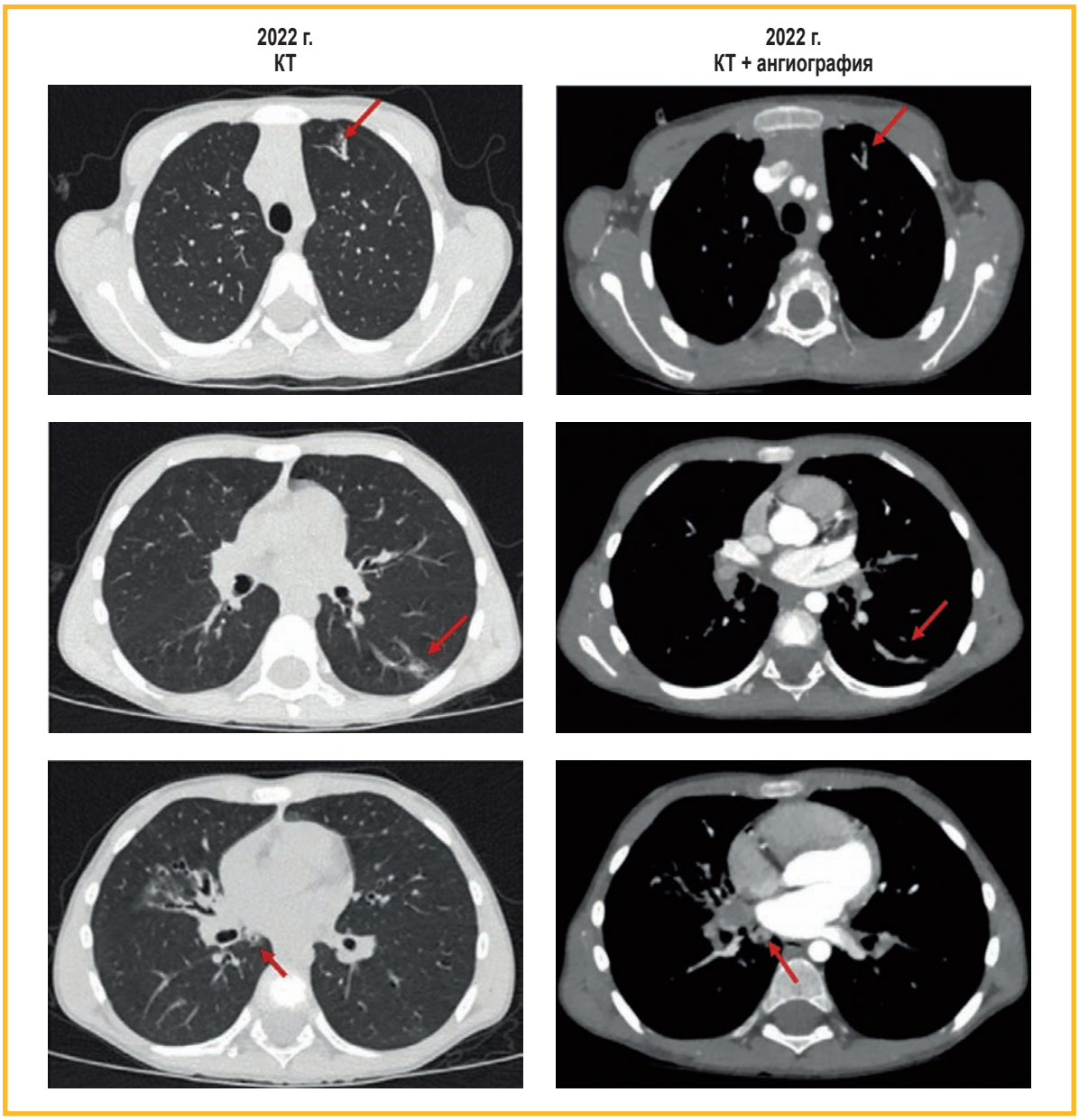

Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной полости с внутривенным контрастированием пациента с наследственной геморрагической телеангиэктазией. Наличие артериовенозных шунтов в S I, VI слева и S VII справа (из архива отдела хронических воспалительных и аллергических заболеваний легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва)

Figure 3. Computed tomography of the chest organs with intravenous contrast in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The presence of arteriovenous shunts in S I, VI on the left and S VII on the right. (From the archive of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow)

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

мальформации протекают бессимптомно на момент постановки диагноза [26], однако они могут быть причиной сброса крови справа налево, а наиболее распространенными симптомами являются одышка при физической нагрузке, цианоз, реже – парадоксальные эмболы, кровохарканье, гемоторакс, мигрень, абсцесс головного мозга, судороги и сердечная недостаточность. Легочные АВМ обычно имеют множественный характер распространения (в среднем – 3) и преимущественно поражают нижние доли легких (рис. 3) [27]. Особое внимание уделяется беременности, во время которой увеличение объема крови и сердечного выброса может привести к росту АВМ, увеличивая риск разрыва и гемоторакса [28]. Основная роль в диагностике АВМ в легких принадлежит ангиопульмонографии.

Органом брюшной полости, наиболее часто поражаемым при НГТ, является печень, хотя могут быть затронуты и многие другие органы – толстая кишка, поджелудочная железа, тонкая кишка, селезенка и желудок [29]. Печеночно-сосудистые мальформации обычно протекают бессимптомно и встречаются у ⩾ 30 % пациентов с НГТ [30]. Печеночные АВМ в 2–4,5 раза чаще наблюдаются у женщин по сравнению с мужчинами, а их количество увеличивается с возрастом [31, 32]. По данным одного из исследований установлено, что поражение печени визуализируется у 74 % пациентов, но только у 8 % оно является симптоматически значимым. Однако по данным литературы в детской практике сообщений о сосудистых пороках печени не обнаружено. Мальформации печени могут не только различаться по размеру – от маленьких телеангиэктазий до больших артериовенозных фистул, приводящих к диффузному поражению печени, но и вызывать серьезные осложнения, такие как сердечная недостаточность, портальная гипертензия, портосистемная энцефалопатия, заболевания желчевыводящих путей (стриктуры желчевыводящих путей, расширение желчевыводящих путей, кисты желчных путей, холестаз, холангит и некроз желчных протоков) [33]. Точный диагноз устанавливается при неинвазивной оценке выявленных мальформаций с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии брюшной полости.

По данным эндоскопических исследований у 80 % пациентов с НГТ также обнаруживаются телеангиэктазии в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). При большинстве сосудистых мальформаций ЖКТ лечения не требуется, поскольку только у 20 % возникают желудочно-кишечные кровотечения [34]. Кровотечение из ЖКТ периодического характера развивается обычно в возрасте 50–60 лет. Тяжесть увеличивается с возрастом и может привести к тяжелой анемии и необходимости переливания крови [35]. Желудочно-кишечные сосудистые мальформации могут возникать в верхних и нижних отделах ЖКТ, при этом наиболее распространенным местом и источником кровотечений является тонкая кишка [36]. Смертельные желудочно-кишечные кровотечения обычно происходят в гастродуоденальной области [30]. Эндоскопия, как правило, является процедурой первой линии для диагностики и лечения кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Кровотечения из нижних отделов ЖКТ можно диагностировать и лечить с помощью колоноскопии. Из рентгенологических методов для диагностики активно используются многофазная компьютерная томография и ангиография.

Диагностика

Учитывая редкость заболевания и его скрытое течение, заподозрить БРОВ возможно только при правильной оценке жалоб больного, данных осмотра и семейного анамнеза. Генетические методы диагностики являются важными для установления диагноза; мутации генов выявляются в 90 % случаев [37]. Однако для клинической диагностики до настоящего времени остаются актуальными критерии *Curasao* (1999):

- рецидивирующие спонтанные НК;
- множественные телеангиэктазии на коже и СО;
- артериовенозные аневризмы внутренних органов (легких, головного и спинного мозга, печени, ЖКТ);
- семейный характер заболевания (наличие родственника первой линии родства, соответствующего первым 3 критериям).

Диагноз считается установленным, если у пациента подтверждаются 3 или 4 критерия, возможным – при наличии 2 критериев, сомнительным – < 2 критериев (по *Morphet J.A.,* 2006 [38]).

При подозрении на НГТ определяется уровень гемоглобина и ферритина крови. Для выявления наличия висцеральных поражений показано проведение магнитно-резонансной ангиографии головного мозга, эхокардиографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии грудной и брюшной полостей с контрастированием для исключения АВМ в печени и легких.

При локализации сосудистых изменений в легких заболевание приходится дифференцировать с новообразованиями, туберкулемой, легочными кистами, саркоидозом, гемосидерозом. В отечественной литературе имеются лишь единичные описания поражения легких у детей с данным синдромом.

Доброкачественная НГТ и детская геморрагическая ангиодисплазия являются наиболее важными дифференциальными диагнозами НГТ в детском возрасте. Четкое различие между доброкачественной НГТ и НГТ можно найти при детальном анализе истории болезни. В то время как телеангиэктазии при НГТ прогрессируют с возрастом [39], сосудистые поражения при наследственной доброкачественной телеангиэктазии с возрастом исчезают [40]. *M. Urushihara et al.* приводится клиническое наблюдение за младенцем женского пола с множественными крупными поражениями сосудов кожи и множественными телеангиэктазиями на СО ЖКТ и сетчатке правого глаза [41], у которого установлен диагноз детская геморрагическая ангиодисплазия, однако при скрининговых обследованиях других пороков развития внутренних сосудов не выявлено, а семейный анамнез был отрицательным.

Лечение и прогноз

Согласно международным рекомендациям (*Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*), пересмотренными и опубликованными в 2020 г., основу терапии НГТ составляют:

- контроль над местными и общими симптомами;
- предотвращение осложнений, связанных с наличием АВМ в различных органах;
- предпочтение отдается хирургическому лечению, в т. ч. малоинвазивному;
- при лечении требуется междисциплинарный подход с привлечением гематолога, оториноларинголога, хирурга, невролога, нейрохирурга, кардиолога, генетика.

Всем пациентам показан охранительный режим – ограничение возможности получения механических травм. Для улучшения качества жизни важны коррекция анемии и дефицита железа, а также соблюдение диеты с исключением продуктов, содержащих салицилаты (пряности, шоколад, кофе, красное вино), естественные антиагреганты (имбирь, чеснок, женьшень) и высокие концентрации омега-3 жирных кислот (лососевые сорта рыбы), противопоказан прием нестероидных противовоспалительных средств. Такие больные должны находится под постоянным наблюдением.

Прогноз заболевания серьезный и определяется распространенностью и выраженностью процесса. Для остановки рецидивирующих НК, обычно доминирующих в клинической картине заболевания и существенно снижающих качество жизни пациентов, широко применяются традиционные методы остановки кровотечений (местные гемостатические средства, тампонада носа гемостатической губкой и орошение СО холодным раствором аминокапроновой кислоты), лубриканты (физиологический раствор, мази с антибактериальными препаратами), мази / кремы с гормональными препаратами, антифибринолитические препараты [42].

При значительных кровотечениях назначаются этамзилат (дицинон) внутрь или внутривенно. Также широко применяются антифибринолитические препараты (местно, внутрь и парентерально), при обязательном учете, в частности, факта повышения фибринолитической активности в местах телеангиэктазий [43–45]. Еще один способ лечения жизнеугрожающих НК у больных НГТ – септодермопластика слизистой перегородки носа, которая также может быть использована в случаях НК с недостаточным улучшением после местного применения увлажняющей терапии, аблационных процедур и / или введения транексамовой кислоты [46, 47].

Современные тенденции в терапии ориентированы на создание патогенетической терапии и коррекцию ангиогенеза. Для достижения этой цели в настоящее время активно разрабатываются различные стратегии терапии. Одной из них является применение антиангиогенных препаратов, используемых в терапии рака (антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибиторы тирозинкиназы) с целью уравновешивания проангиогенного процесса, активированного при НГТ [48].

Бевацизумаб – препарат на основе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител, который связывает рецепторы VEGF эндотелиальных клеток и является его конкурентным антагонистом. Препарат ранее использовался для лечения злокачественных опухолей легких, молочной железы, ЖКТ. Его системное применение и эффективность в отношении уменьшения длительности и среднего числа эпизодов НК при НГТ, а также симптомов поражения печени в виде нормализации сердечного выброса, показаны по данным нескольких неконтролируемых серийных исследований [49]. *D.Riss et al.* [50] по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием больных НГТ ($n = 15$) с повторяющимися 2 раза в неделю НК показано, что при однократном введении бевацизумаба их частота уменьшается на 27 % *vs* 3 % в контрольной группе. Учитывая большое количество осложнений при внутривенном использовании, в исследовании с аналогичным дизайном ($n = 40$) [51] изучено местное действие различных дозировок бевацизумаба в виде назального спрея. *J.Simonds et al.* опубликованы результаты исследования, в котором показаны статистически незначимые различия между назальным введением бевацизумаба и лазерной коагуляцией источника кровотечения [52].

Бевацизумаб, являясь противоопухолевым препаратом, вызывает ряд побочных эффектов: развиваются артериальная гипертензия, гипертензивная энцефалопатия, увеличивается риск кровотечений и тромбоэмболий, протеинурии, реже – почечной тромботической микроангиопатии и др. При этих нежелательных явлениях и высокой стоимости препарата его широкое применение ограничено.

Среди ингибиторов тирозинкиназы есть некоторые антиангиогенные молекулы, которые также могут воздействовать на сигнальный путь VEGF, аналогично бевацизумабу. Эти химические соединения доступны для перорального приема и, следовательно, могут преодолеть ограничения, связанные с внутривенными инъекциями бевацизумаба. Некоторые из них (сорафениб, нинтеданиб, пазопаниб) были протестированы у пациентов с НГТ [53–55]. В настоящее время на этапе доклинических исследований активно изучается применение антител к ангиопоэтину-2 (ANGPT2) [56], ингибиторов PI3-киназы [57], а также препаратов, реактивирующих измененный сигнальный путь BMP9/10 (такролимус, сиролимус) [58].

Свойствами подавления ангиогенеза обладают вазоконстрикторы – неселективные β-блокаторы (пропранолол и тимолол), при назначении которых уменьшается экспрессия VEGF. Они применяются для лечения гемангиом у детей младшего возраста и могут быть использованы при НГТ [59, 60].

Всем пациентам с НГТ при любых инвазивных и стоматологических процедурах рекомендована антибактериальная профилактика.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

В отношении АВМ в легких многие годы в качестве основного метода лечения применялась резекция части или целой доли легкого. Но в последние десятилетия методом выбора является транскатетерная эмболизация питающих сосудов с помощью спиралей или отдельных надувных баллонов. Однако несмотря на эмболизацию, у таких пациентов может наблюдаться реперфузия АВМ или увеличение в размерах других АВМ, в связи с этим рекомендуется выполнять контрольную компьютерную томографию органов грудной клетки в течение ближайших 6–12 мес. после эмболизации, а затем – каждые 3 года [61].

В настоящий момент эффективной терапии изменений в печени, вызванных НГТ, нет. Для больных НГТ с тяжелым поражением печени единственным эффективным методом лечения на сегодняшний день является ортотопическая трансплантация печени [62]. Согласно результатам наблюдения за пациентами, перенесшими ортотопическую трансплантацию печени, долгосрочная выживаемость составила 9 (75 %) из 12 оперированных, при этом у выживших после трансплантации печени наблюдалось повышение качества жизни как за счет снижения частоты НК, так и вследствие расширения режима физических нагрузок [63]. При церебральных мальформациях могут потребоваться нейрохирургические подходы или стереотаксическая артериовенозная эмболотерапия [60]. Вопрос о хирургическом вмешательстве при бессимптомных церебральных мальформациях, обнаруженных при магнитно-резонансном исследовании, остается дискутабельным. В то же время данное заболевание, протекающее с ангиоматозным типом кровоточивости, обычно не является прямым противопоказанием для проведения экстренных и плановых оперативных вмешательств (аппендэктомии, холецистэктомии и др.).

Заключение

Таким образом, НГТ – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. В случае мутации в ряде генов происходит нарушение нормального ангиогенеза и структуры мышечного и эластического слоя сосудов. Наиболее часто заболевание манифестирует рецидивирующими НК с присоединением других симптомов, при этом диагностика значительно затруднена. У 15–50 % больных НГТ выявляются АВМ в легких. При полиорганности поражения требуются не только междисциплинарный подход к диагностике и лечению заболевания, но и пристальное наблюдение и ведение таких пациентов как в детском, так и во взрослом возрасте.

Литература / References

1. Carette M.F., Nedelcu C., Tassart M. et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2009; 32 (4): 745–757. DOI: 10.1007/s00270-008-9344-2.
2. Shovlin C.L., Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax*. 1999; 54 (8): 714–729. DOI: 10.1136/thx.54.8.714.
3. 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): 933–947. DOI: 10.1080/14728222.2017.1365839.
4. Letteboer T.G., Mager H.J., Snijder R.J. et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Med. Genet A*. 2008; 146A (21): 2733–2739. DOI: 10.1002/ajmg.a.32243.
5. Lesca G., Olivieri C., Burnichon N. et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet. Med*. 2007; 9 (1): 14–22. DOI: 10.1097 /gim.0b013e31802d8373.
6. Bayrak-Toydemir P., McDonald J., Markewitz B. et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am. J. Med. Genet. A*. 2006; 140 (5): 463–470. DOI: 10.1002/ajmg.a.31101.
7. Williams J.C., Hamilton J.K., Shiller M. et al. Combined juvenile polyposis and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2012; 25 (4): 360–364. DOI: 10.1080/08998280.2012.11928877.
8. Lantz K.E., Armstrong S.Q., Butt F. et al. Arteriovenous malformations in the setting of Osler-Weber-Rendu: what the radiologist needs to know. *Curr. Probl. Diagn. Radiol*. 2022; 51 (3): 375–391. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2021.03.009.
9. Wooderchak-Donahue W.L., McDonald J., O'Fallon B. et al. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Hum. Genet*. 2013; 93 (3): 530–537. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.07.004.
10. Byard R.W., Schliebs J., Koszyca B.A. Osler-Weber-Rendu syndrome-pathological manifestations and autopsy considerations. *J. Forensic. Sci*. 2001; 46 (3): 698–701. Available at: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11373011/*
11. Robert F., Desroches-Castan A., Bailly S. et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2020; 15 (1): 4. DOI: 10.1186/s13023-019-1281-4.
12. Shovlin C.L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010; 24 (6): 203–219. DOI: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
13. Folz B.J., Zoll B., Alfke H. et al. Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2006; 263 (1): 53–61. DOI: 10.1007/s00405-005-0956-8.
14. Folz B.J., Zoll B., Alfke H. et al. Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2006; 263 (1): 53–61. DOI: 10.1007/s00405-005-0956-8.
15. Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В. Поражения легких при болезни Рендю-Ослера-Вебера. В кн.: Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М; 2015: 187–189. / Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V. [Lung lesions in Rendu-Osler-Weber Disease]. In: Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpraktika-M; 2015: 187–189 (in Russian).
16. Байдарова М.Д., Тупикин К.А., Андрейцева О.И. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия: современные проблемы диагностики и тактики хирургического лечения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2016; 5 (4): 36–43. DOI: 10.17116/dokgastro20165436-43. / Baydarova M.D., Tupikin K.A., Andreytseva O.I. [Hereditary hemorrhagic teleangiectasia: the topical problems of diagnostics and surgical treatment]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2016; 5 (4): 36–43. DOI: 10.17116/dokgastro20165436-43 (in Russian).
17. Higgins C.B., Wexler L. Clinical and angiographic features of pulmonary arteriovenous fistulas in children. *Radiology*. 1976; 119 (1): 171–175. DOI: 10.1148/119.1.171.
18. Morgan T., McDonald J., Anderson C. et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics*. 2002; 109 (1): E12. DOI: 10.1542/peds.109.1.e12.
19. Baharvahdat H., Blanc R., Fahed R. et al. Endovascular treatment for Low-Grade (Spetzler-Martin I–II) brain arteriovenous malformations. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2019; 40 (4): 668–672. DOI: 10.3174/ajnr.A5988.
20. Willemse R.B., Mager J.J., Westermann C.J. et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Neurosurg*. 2000; 92 (5): 779–784. DOI: 10.3171/jns.2000.92.5.0779.

21. Rammos S.K., Gardenghi B., Bortolotti C. et al. Aneurysms associated with brain arteriovenous malformations. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2016; 37 (11): 1966–1971. DOI: 10.3174/ajnr.A4869.
22. Mandzia J.L., terBrugge K.G., Faughnan M.E., Hyland R.H. Spinal cord arteriovenous malformations in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Childs Nerv. Syst*. 1999; 15 (2-3): 80–83. DOI: 10.1007/s003810050336.
23. Kjeldsen A.D., Oxhøj H., Andersen P.E. et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J. Intern. Med*. 2000; 248 (3): 255–262. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00725.x.
24. Olguntürk R., Oğuz D., Tunaoğlu S. et al. Pulmonary arteriovenous fistula in the newborn: a case report of Rendu-Osler-Weber syndrome and a review of the literature. *Turk. J. Pediatr*. 2001; 43 (4): 332–337. Available at: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11765165/*
25. Jakobi P., Weiner Z., Best L., Itskovitz-Eldor J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations. *Obstet. Gynecol*. 2001; 97 (5, Pt 2): 813–814. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01091-7.
26. Olah A., Carrel T., Pasic M. et al. [Surgical indications of pulmonary arteriovenous fistulae in Osler disease]. *Helv. Chir. Acta*. 1992; 58 (4): 539–542. Available at: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1582865/* (in German).
27. Shovlin C.L., Jackson J.E., Bamford K.B. et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2008; 63 (3): 259–266. DOI: 10.1136/thx.2007.087452.
28. 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.
29. Welle C.L., Welch B.T., Brinjikji W. et al. Abdominal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 333 patients over 15 years. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2019; 44 (7): 2384–2391. DOI: 10.1007/s00261-019-01976-7.
30. Carette M.F., Nedelcu C., Tassart M. et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2009; 32 (4): 745–757. DOI: 10.1007/s00270-008-9344-2.
31. Letteboer T.G., Mager H.J., Snijder R.J. et al. Genotype–phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Med. Genet. A*. 2008; 146A (21): 2733–2739. DOI: 10.1002/ajmg.a.32243.
32. Buscarini E., Danesino C., Olivieri C. et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia – results of extensive screening. *Ultraschall Med*. 2004; 25 (5): 348–355. DOI: 10.1055/s-2004-813549.
33. Deltenre P., Valla D.C. Ischemic cholangiopathy. *Semin. Liver Dis*. 2008; 28 (3): 235–246. DOI: 10.1055/s-0028-1085092.
34. Tortora A., Riccioni M.E., Gaetani E. et al. Rendu-Osler-Weber disease: a gastroenterologist's perspective. *Orphanet J. Rare Dis*. 2019; 14 (1): 130. DOI: 10.1186/s13023-019-1107-4.
35. Mora-Luján J.M., Iriarte A., Alba E. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: risk factors and endoscopic findings. *J. Clin. Med*. 2019; 9 (1): 82. DOI: 10.3390/jcm9010082.
36. Longacre A.V., Gross C.P., Gallitelli M. et al. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Gastroenterol*. 2003; 98 (1): 59–65. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07185.x.
37. Olivieri C., Pagella F., Semino L. et al. Analysis of ENG and ACVRL1 genes in 137 HHT Italian families identifies 76 different mutations (24 novel). Comparison with other European studies. *J. Hum. Genet*. 2007; 52 (10): 820–829. DOI: 10.1007/s10038-007-0187-5.
38. Morphet J.A. Osler-Weber-Rendu syndrome. *CMAJ*. 2006; 175 (10): 1243. DOI: 10.1503/cmaj.1060182.
39. Mager J.J., Westermann C.J. Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch. Dermatol*. 2000; 136 (6): 732–734. DOI: 10.1001/archderm.136.6.732.
40. Abrahamian L.M., Rothe M.J., Grant-Kels J.M. Primary telangiectasia of childhood. *Int. J. Dermatol*. 1992; 31 (5): 307–313. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1992.tb03943.x.
41. Urushihara M., Furukawa S., Ota A. et al. Hemorrhagic telangiectasia with thrombocytopenia in a newborn infant. *Pediatr. Int*. 2000; 42 (6): 693–695. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2000.01296.x.
42. Klepfish A., Berrebi A., Schattner A. Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch. Intern. Med*. 2001; 161 (5): 767. DOI: 10.1001/archinte.161.5.767.
43. Siquier F. [A case of fatal epistaxis]. *Presse Med. (1893)*. 1954; 62 (77): 1594. Available at: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13237059/* (in French).
44. Saba H.J., Morelli G.A, Logrono L.A. Brief report: treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocapronic acid. *N. Engl. J. Med*. 1994; 330 (25): 1789–1790. DOI: 10.1056/NEJM199406233302504.
45. Kwaan H.C., Silverman N. Fibrinolytic activity in lessions of hemorrhagic telangiectesia. *Arch. Dermatol*. 1973; 107 (4): 571–573. Available at: *https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/533103*
46. Saunders W.H. Septal dermoplasty for hereditary telangiectasia and other conditions. *Otolaryngol. Clin. North Am*. 1973; 6 (3): 745–755. DOI: 10.1016/S0030-6665(20)32898-X.
47. Levine C.G., Ross D.A., Henderson K.J. et.al. Long-term complications of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2008; 138 (6): 721–724. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.01.005.
48. Robert F., Desroches-Castan A., Bailly S. et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J. Rare Dis*. 2020; 15 (1): 4. DOI: 10.1186/s13023-019-1281-4.
49. Lupu A., Stefanescu C., Treton X. et al. Bevacizumab as rescue treatment for severe recurrent gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Clin. Gastroenterol*. 2013; 47 (3): 256–257. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182688d49.
50. 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): 783–787. DOI: 10.1002/hed.23655.
51. Dupuis-Girod S., Ambrun A., Decullier E. et al. ELLIPSE study: a phase 1 study evaluating the tolerance of bevacizumab nasal spray in the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *mAbs*. 2014; 6 (3): 794–799. DOI: 10.4161/mabs.28025.
52. Simonds J., Miller F., Mandel J., Davidson T.M. The effect of bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2009; 119 (5): 988–992. DOI: 10.1002/lary.20159.
53. Kim Y.H., Kim M.J., Choe S.W. et al. Selective effects of oral anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors on an animal model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Thromb. Haemost*. 2017; 15 (6): 1095–1102. DOI: 10.1111/jth.13683.
54. Kovacs-Sipos E., Holzmann D., Scherer T. et al. Nintedanib as a novel treatment option in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bsr219393. DOI: 10.1111/jth.13683.
55. Faughnan M.E., Gossage J.R., Chakinala M.M. et al. Pazopanib may reduce bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis*. 2019; 22 (1): 145–155. DOI: 10.1007/s10456-018-9646-1.
56. Crist A.M., Zhou X., Garai J. et al. Angiopoietin-2 inhibition rescues arteriovenous malformation in a Smad4 hereditary hemorrhagic telangiectasia mouse model. *Circulation*. 2019; 139 (17): 2049–2063. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036952.
57. Alsina-Sanchis E., Garcia-Ibanez Y., Figueiredo A.M. et al. ALK1 loss results in vascular hyperplasia in mice and humans through PI3K activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2018; 38 (5): 1216–1229. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310760.
58. Sommer N., Droege F., Gamen K.E. et al. Treatment with low-dose tacrolimus inhibits bleeding complications in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ*. 2019; 9 (2): 2045894018805406. DOI: 10.1177/2045894018805406.
59. Olitsky S.E. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Otolaryngol*. 2012; 33 (3): 375–376. DOI: 10.1016/j.amjoto.2011.10.011.
60. Morais D., Millás T., Zarrabeitia R. et al. Local sclerotherapy with polydocanol (Aethoxysklerol®) for the treatment of epistaxis in Rendu-Osler-Weber or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT):

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

15 years of experience. *Rhinology*. 2012; 50 (1): 80–86. DOI: 10.4193/Rhino11.142.
61. 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 (2): 73–87. DOI: 10.1136/jmg.2009.069013.
62. Buscarini E., Plauchu H., Garcia Tsao G. et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int*. 2006; 26 (9): 1040–1046. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01340.x.
63. Dupuis-Girod S., Chesnais A.L., Ginon I. et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl*. 2010; 16 (3): 340–347. DOI: 10.1002/lt.21990.

Поступила: 03.02.23
Принята к печати: 05.03.23
Received: February 03, 2023
Accepted for publication: March 05, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Мизерницкий Юрий Леонидович – д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0740-1718*)
Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0740-1718*)

Шатоха Полина Александровна – научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: bakpolinka@gmail.com (ORCID: *https//orcid.org/0000-0002-2324-2454*)
Polina A. Shatokha, Researcher, Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: bakpolinka@gmail.com (ORCID: *https//orcid.org/0000-0002-2324-2454*)

Соколова Людмила Вильевна – к. м. н., заведующая клиническим отделением пульмонологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: niki@pedklin.ru (ORCID: *https//orcid.org/0000-0002-2324-2454*)
Lyudmila V. Sokolova, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Clinical Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: niki@pedklin.ru (ORCID: *https//orcid.org/0000-0002-2324-2454*)

Участие авторов

Мизерницкий Ю.Л. – концепция и редактирование текста; утверждение окончательного варианта
Шатоха П.А. – сбор и обработка материала; написание текста
Соколова Л.В. – участие в анализе материала
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Mizernitsky Yu.L. – concept and editing of the text; approval of the final version
Shatokha P.A. – collection and processing of the material; preparation of the article; writing the text
Sokolova L.V. – analysis of the material
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.