

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

HEMORAGINĖ PAVELDIMA TELANGIEKTAZIJA OTORINOLARINGOLOGIJOJE:
ETIOPATOGENEZĖ, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: Toma Kavaliauskaitė, 6 gr.

Katedra/Klinika, kurioje rašomas ir ginamas darbas: Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika

Darbo vadovas

Lektorius Arnoldas Morozas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Mokslo tiriamojo darbo įteikimo data
(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

Registracijos Nr. _____
(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

2023

Studento elektroninio pašto adresas: toma.kavaliauskaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Paveldima hemoraginė telangiektazija yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, susijusi su angiogenezės pakitimais. Daugiau nei 90 proc. nustatytų atvejų sukelia heterozigotinės mutacijos ENG arba ACVRL1 genuose. Tai reta liga, paveikianti nuo 1:5000 iki 1:8000 gyventojų. Kliniškai ši liga pasireiškia odos bei gleivinių telangiektazijomis, arterioveninėmis malformacijomis tokiuose organuose kaip plaučiai, kepenys, virškinamasis traktas ir smegenys bei, viena dažniausių šios ligos apraiškų, pasikartojančiu savaiminiu kraujavimu iš nosies.

Paveldimos hemoraginės telangiektazijos diagnozė nustatoma pagal Curaçao kriterijus, į kuriuos įeina teigiama šeiminių anamnezė, pasikartojantis kraujavimas iš nosies, telangiektazijos ir visceralinės arterioveninės malformacijos. Trijų ir daugiau kriterijų atitikimas reiškia neabejotiną paveldimos hemoraginės telangiektazijos diagnozę, kuri taip pat gali būti patvirtinama nustatant ligai būdingus mutavusius genus.

Dėl dažniausio klinikinio simptomo – kraujavimo iš nosies – pacientai kreipiasi į otorinolaringologus, todėl šie specialistai turi didžiausią tikimybę sutikti ar atpažinti šia liga sergančius pacientus. Nors nėra sukurto etiologinio šios ligos gydymo, pastaraisiais metais pavyko geriau suprasti ligos patofiziologiją, todėl atsirado galimybė taikyti naujas gydymo strategijas – tiek farmakologines, tiek chirurgines, – kurios pagerina pacientų gyvenimo kokybę. Kraujavimą iš nosies rekomenduojama gydyti remiantis antrosiomis tarptautinėmis paveldimos hemoraginės telangiektazijos diagnozavimo ir gydymo gairėmis, kuriose gydymą rekomenduojama pradėti konservatyviomis priemonėmis, pavyzdžiui, nosies gleivinės drėkinimu, negavus atsako rekomenduojama peroraliai vartoti traneksamo rūgštį, esant poreikiui – pereiti prie intervencinių procedūrų: lazerio, radiodažnuminės abliacijos, elektrokauterizacijos, skleroterapijos. Nesant atsakui į prieš tai išvardintas intervencijas rekomenduojamas sisteminis antiangiogeninis gydymas, septodermoplastika arba nosies landos uždarymas. Šios literatūros apžvalgos tikslas – apžvelgti paveldimos hemoraginės telangiektazijos etiopatogenezę, akcentuojant ligos svarbą otorinolaringologijoje ir galimus gydymo variantus.

Raktažodžiai: paveldima hemoraginė telangiektazija, Osler-Weber-Rendu sindromas, kraujavimas iš nosies, arterioveninės malformacijos.

SUMMARY

Hereditary hemorrhagic telangiectasia is an autosomal dominant disorder associated with alterations of angiogenesis. Heterozygous mutations in the ENG or ACVRL1 genes determine more than 90% of cases. It is a rare disease affecting from 1:5000 to 1:8000 individuals worldwide. Clinically, the disease is characterized by telangiectasias of the skin and mucous membranes, arteriovenous malformations in organs such as the lungs, liver, gastrointestinal tract and the brain and, one of the most common manifestations of the disease, recurrent spontaneous epistaxis.

The diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia is made according to the Curaçao criteria, which include a positive family history, recurrent epistaxis, telangiectasias and visceral arteriovenous malformations. Meeting three or more of the criteria means a definite diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia, which can also be confirmed by the identification of mutated genes specific to the disease.

The most common clinical symptom, recurrent epistaxis, is referred to otorhinolaryngologists, who are the most likely to see or recognise patients with this condition. Although there is no etiological cure for this disease, in recent years a better understanding of the pathophysiology of the disease has been achieved, which has enabled new treatment strategies, both pharmacological and surgical, to be applied, improving the quality of life of patients. The treatment of recurrent epistaxis is recommended in the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, which recommend conservative measures such as humidifying the mucous membranes of the nose. In case of failure to respond the oral administration of tranexamic acid is recommended, and, where necessary, the use of interventional procedures, such as laser treatment, radiofrequency ablation, electrosurgery and sclerotherapy. In the absence of response to the above listed interventions, systemic antiangiogenic therapy, septodermoplasty or nasal closure is recommended. The aim of this literature review is to analyze the etiopathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia, with an emphasis on the relevance of the disease in otorhinolaryngology and the possible treatment options.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler-Weber-Rendu syndrome, epistaxis, arteriovenous malformations.

1. ĮVADAS

Paveldima hemoraginė telangiektazija (PHT) arba Osler-Weber-Rendu sindromas yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, kuriai būdingos daugybinės visceralinės arterioveninės malformacijos (AVM) ir telangiektazijos odoje, gleivinėse bei vidaus organuose (1,2). PHT yra reta liga, tačiau paplitimas skirtingose mokslinėse publikacijose varijuoja nuo 1:5000 iki 1:8000 gyventojų ir Europoje siekia apie 85 000 atvejų (3). Pastebėta tendencija, kad liga dažniau sergama vyresniame nei 50 metų amžiuje ir dažniau serga moterys, tačiau šis skirtumas tarp lyčių turėtų būti vertinamas kritiškai, kadangi manoma, jog PHT gali būti nepakankamai diagnozuojama ir didesnę moterų susirgimų skaičių gali lemti sąlyginai dažnesnis lankymasis pas gydytojus (4). Pasikartojantis kraujavimas iš nosies (angl. *epistaxis*) yra pagrindinis klinikinis PHT pasireiškimas ir gali atsirasti dar ikimokykliniame amžiuje (5). Daugiau nei 90 proc. suaugusiųjų išsivysto lėtinis kraujavimas iš nosies, kuris daugeliu atvejų yra anemijos priežastis (6). Dėl visų su liga susijusių klinikinių simptomų sergantiems asmenims pablogėja gyvenimo kokybė, tačiau tiriant šia liga sergančiuosius nustatyta, kad didžiausią įtaką pablogėjusiai gyvenimo kokybei turi pasikartojantis kraujavimas iš nosies (7).

Iki šiol nėra sukurto veiksmingo vaisto nuo PHT. Klinikinėje praktikoje taikomas simptomus lengvinantis gydymas, tačiau tokių pacientų kraujavimas dažnai būna sunkiai sustabdomas (8). Gydytojai otorinolaringologai paprastai kraujavimą iš nosies gydo įvairiais būdais, pavyzdžiui, nosies gleivinės drėkinimu, traneksamo rūgštimi, elektrokauterizacija, fotokoaguliacija ar chirurgija, tačiau jų veiksmingumas dažnai būna ribotas, o kraujavimo pasikartojimo ir pakartotinių procedūrų dažnis didelis. Tačiau literatūroje pasirodo vis daugiau sisteminių vaistų, skirtų PHT sukulto kraujavimo kontroliavimui (9).

Darbo tikslas: apžvelgti paveldimos hemoraginės telangiektazijos etiopatogenezę, akcentuojant ligos svarbą otorinolaringologijoje ir galimus gydymo variantus.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti PHT etiopatogenezę ir klinikinį pasireiškimą;
2. Išanalizuoti PHT diagnostinius požymius;
3. Įvertinti galimus PHT gydymo variantus otorinolaringologijoje.

2. METODAI IR LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKA

Literatūros apžvalgai šaltiniai buvo atrenkami PubMed, VU bibliotekos duomenų bazėse, Google Scholar paieškos svetainėje. Atliekant mokslinių publikacijų atranką naudoti šiais įtraukimo kriterijais: straipsniai anglų kalba, pilnas prieinamas tekstas, neribojamas publikacijų laikotarpis, turinys, atitinkantis darbo temą. Literatūros atrankai pasirinkti raktažodžiai ir jų deriniai: hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler-Weber-Rendu, epistaxis, arteriovenous malformations, treatment.

3. ETIOPATOGENEZĖ

3.1 GENETIKA

PHT daugiau nei 90 proc. nustatytų atvejų sukelia heterozigotinė mutacija endogliną koduojančiame ENG gene arba baltymą ALK1 (angl. *activin receptor-like kinase 1*) koduojančiame ACVRL1 gene (10). ENG geno mutacija, įvykstanti 9 chromosomoje (9q33.3-q34), lemia 1 PHT tipą, o ACVRL1 geno, esančio 12 chromosomoje (12q13), mutacija lemia 2 PHT tipą. Nors abiejų mutacijų klinikinis fenotipas panašus, PHT2 yra mažiau skvarbi ir simptomai pasireiškia vėliau nei PHT1. Trečias literatūroje išskiriamas tipas, susijęs su baltymo SMAD4 pokyčiu, kuris pasireiškia PHT-juvenilinės polipozės sindromu ir siekia maždaug 2 proc. atvejų, dažniausiai pasireiškia juveniliniiais polipais ir anemija (11). Mokslinėse publikacijose aprašomi ir rečiau paveikiami genai GDF2 ir RASA-1, kurių pakitimai būdingi pacientams, kuriems įtariama PHT, tačiau nebuvo rasta mutacijų ENG, ACVRL1 ir MADH4 genuose (12). Lentelėje pateikiami pagrindiniai genai, lemiantys PHT atsiradimą (1 lentelė).

1 lentelė. Genai, sukiantys PHT (11)

Genas	Paveiktas baltymas	Lokacija	Fenotipas	Dažnumas
ENG	Endoglinas	9q34.11	PHT1	29-59 proc.
ACVRL1	ALK1	12q13.13	PHT2	25-57 proc.
MADH4	SMAD4	18q21.1	PHT-juvenilinės polipozės sindromas	1-2 proc.
GDF2	BMP9	10q11.22	Kaip PHT (HHT-like)	<1 proc.
RASA-1	p120-RasGAP	5q14.3	Su RASA-1 susiję sutrikimai	Nežinoma

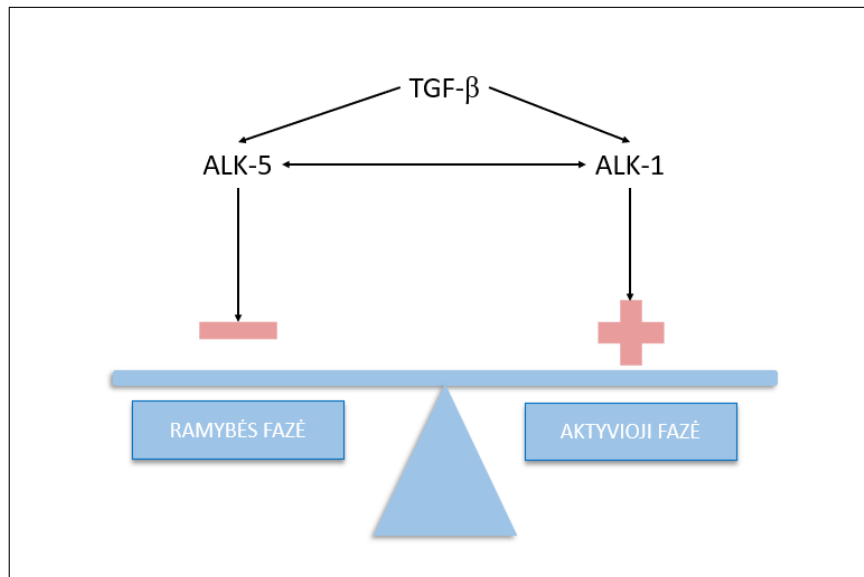
			(KM-AVM)	
--	--	--	----------	--

PHT – paveldima hemoraginė telangiektazija, KM-AVM – kapiliarų malformacija – arterioveninė malformacija.

3.2 ANGIOGENEZĖS REGULIAVIMAS

PHT ligos metu įvykusios mutacijos ENG ir ACVRL1 genuose tiesiogiai veikia endotelio ląsteles ir sukelia teigiamą angiogenezės reguliaciją (13) bei turi įtakos transformuojančio augimo faktoriaus β (TGF- β) signaliniams keliams (11). TGF- β yra didelė šeima reguliacinių peptidų, kurie bendrai į skirstomi į dvi funkcines grupes. Pirmąją grupę sudaro aktyviniai, inhibiniai ir NGDF (angl. *nodal growth differentiation factor*). Antrąją grupę sudaro BMPs (angl. *bone morphogenetic proteins*), didelė dalis augimo diferenciacijos faktorių (GDFs) ir antimulerinis hormonas (AMH) (14).

PHT patofiziologijoje didžiausią reikšmę turi TGF- β šeimos BMP 9 ir 10 ligandai. Jie veikia per heteromerinį I tipo (RI) ir II tipo (RII) serino/treonino transmembraninį receptorių, o vėliau per Smad kaskadas. Su PHT susiję dviejų tipų RI receptoriai, ALK-1 ir ALK-5, turintys skirtingas Smad kaskadas, atitinkamai Smad1/5/8 ir Smad2/3. Baltymas endoglinas atlieka pagalbinio receptoriaus vaidmenį ir lemia ALK-1 ir RII receptorių dimerizaciją ir aktyvinimą (11,13). ALK1 ir ALK5 generuoja skirtingus signalus ir gali atlikti priešingus vaidmenis angiogenezėje. TGF- β /ALK1 skatina endotelio ląstelių migraciją ir proliferaciją, o TGF- β /ALK5 slopina šį poveikį ir skatina ekstraląstelinio matrikso nusėdimą. Priklausomai nuo cirkuliuojančio TGF- β šeimos narių kiekio, vienas kelias bus dominuojantis, lyginant su kitu. Esant mažam TGF- β kiekiui, ALK1/Smad1/5/8 kelias skatina ląstelių proliferaciją ir migraciją (aktyvioji fazė), o esant dideliame TGF- β kiekiui, ALK5/Smad2/3 kelias skatina ekstraląstelinio matrikso nusėdimą (ramybės fazė) (1 paveikslas) (13).



1 paveikslas. Subalansuotas signalizavimas per TGF- β receptorius ALK1 ir ALK5 endotelio ląstelėse (13).

3.3 PATOGENEZĖ

Haplonepakankamumo modelis PHT atveju yra labiausiai pripažinta ligos vystymosi patogenezės teorija. Ji aiškinama tuo, kad ENG ir ACVRL1 genų mutacijos sukuria pakitusius baltymus, kurie nėra ekspresuojami endotelio ląstelių membranose. Aprašyta daugiau kaip 900 ENG ir ACVRL1 genų mutacijų, įskaitant delecijas, įterpimus, nonsenso ir splaisingo vietos mutacijas. Dėl šio baltymų raiškos trūkumo sutrinka per ENG arba ACVRL1 einantys keliai, kurie paprastai skatina endotelio migraciją ir proliferaciją (11). Tyrimai parodė, kad PHT pacientams yra sumažėjusi endoglineno ir ALK1 raiška endotelio ląstelių paviršiuje (15). Tyrimai, atlikti su gyvūnais, rodo, jog endoglineno ir ALK1 kelių įsitraukimas taip pat lemia ALK5 kelio aktyvumo sumažėjimą kaip galimą prisitaikymo reakciją, siekiant kompensuoti sumažėjusią endoglineno ir ALK1 ekspresiją (16).

3.4 PHT IR UŽDEGIMAS

Endoglinas – svarbi leukocitų adhezijos ir infiltracijos molekulė. Manoma, kad uždegimo metu endoglinas yra pašalinamas, o jo tirpi frakcija gali skatinti monomorfonuklearinių (MMN) ląstelių adheziją ir chemotaksį. PHT atveju leukocitų infiltracija, kurią lemia endotelio sintetinės adhezijos molekulės ir chemokinais, gali būti sutrikusi, o tai turi įtakos kraujagyslių atstatymui ir remodeliacijai (11,17). Endoglinas ir ALK1 yra ekspresuojami ne tik endotelio

ląstelėse, bet ir MMN. Jie dalyvauja bręstant kaulų čiulpuose ir migruojant MMN į kraujotaką. Manoma, kad per endogliną ir ALK1 atsiradę perduodamų signalų pakitimai monomorfonuklearuose lemia PHT pacientų imuninio atsako pakitimus, pavyzdžiui, dažnesnes infekcijas, prastesnę B ląstelių antikūnų produkciją ir leukopeniją (18).

3.5 PHT IR HEMOSTAZĖ

Pacientai, sergantys PHT, turi padidėjusią tiek kraujavimo, tiek trombozių riziką. Tokie asmenys dažniausiai kraujuoja iš ten, kur susiformuoja telangiektazijos ir arterioveninės malformacijos: nosies, virškinamojo trakto, plaučių, kepenų ir smegenų AVM. Nepaisant didžiulio polinkio į kraujavimą, PHT pacientai taip pat kenčia nuo trombozinių komplikacijų. Nustatyta, kad sergantieji turi padidėjusius VIII faktoriaus (FVIII) ir von Willebrando faktoriaus kiekius, o tai rodo, kad šiems pacientams gali būti didesnė venų trombozės rizika nei bendrajai populiacijai. Atlikto tyrimo metu 70 proc. pacientų buvo rasti viršijantys normą FVIII kiekiai (19).

4. KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

PHT ligos metu dėl sutrikusios angiogenezės vystosi telangiektazijos odoje ir gleivinėse, taip pat formuojasi vidaus organų arterioveninės malformacijos, kurios dažniausiai randamos plaučiuose, kepenyse, virškinamajame trakte ir smegenyse, o dėl pakitusios kapiliarų anatomijos dažnai stebimas kraujavimas iš jų. Pacientams, sergantiems PHT, būdingos įvairių organų sistemų komplikacijos, pavyzdžiui, stebimi centrinės nervų sistemos insultai, smegenų abscesai, migrena. Su kraujavimu susijusios komplikacijos: kraujavimas iš nosies, geležies stokos anemija, virškinamojo trakto kraujavimai, atsikosėjimas krauju. Taip pat sergančiųjų grupėje pastebėtas dažnesnis širdies nepakankamumas ir storosios žarnos vėžio skaičius nei bendroje populiacijoje (20). Dažniausiai pasireiškiantis simptomas – kraujavimas iš nosies, kuris pasireiškia apie 90 proc. pacientų, kuriems buvo nustatyta PHT. Antras pagal dažnumą klinikinis požymis – telangiektazijos, kurių pasireiškimas skirtinguose straipsniuose svyruoja nuo 50 proc. iki 90 proc. Būtent šie simptomai padeda įtarti klinikinę PHT diagnozę. Toliau lentelėje pateikiamos mokslinėse publikacijose dažniausiai pasitaikančios klinikinės PHT išraiškos ir jų dažnumas (2 lentelė).

2 lentelė. PHT kliniškinis pasireiškimas ir dažnis.

Nr.	Straipsnis	Šalis	Klinikinio pasireiškimo dažnis (proc.)						Duomenų bazė
			KIN	T	PAVM	KAVM	VTAVM	SAVM	
1.	Viteri-Noël ir kt., 2022 (11)	Ispanija	90-95	95	15-50	47-74	13-30	2-20	PubMed
2.	Kim BG ir kt., 2021 (21)	Pietų Korėja	90	50	29	10	5	14	PubMed
3.	Burckhardt B W ir kt., 2013 (22)	Kolumbija	80-90	50-80	11-30	30	11-40	10-15	PubMed
4.	Christopher J. Chin, 2016 (23)	Kanada	90-98	-	4,6-30	8-30	15	4-10	PubMed

KIN – kraujavimas iš nosies, T – telangiektazijos, PAVM – plaučių arterioveninės malformacijos, KAVM – kepenų arterioveninės malformacijos, VTAVM – virškinamojo trakto arterioveninės malformacijos, SAVM – smegenų arterioveninės malformacijos.

5. DIAGNOSTIKA

Kliniškai PHT yra diagnozuojama naudojantis Curaçao kriterijais, į kuriuos įeina pasikartojantis savaiminis kraujavimas iš nosies, odos ir gleivinių telangiektazijos charakteringose PHT ligai vietose – ant lūpų, nosies, pirštų, burnos ertmėje (ypač ant liežuvio). Telangiektazijos gali būti itin mažos ir priminti strazdanas, jos pranyksta spaudžiamos ir greitai prisipildo spaudimą atleidus. Jos atsiranda maždaug 3-ame dešimtmetyje ir jų skaičius didėja kartu su amžiumi (24). Į kriterijus taip pat įeina ir arterioveninės malformacijos vidaus organuose: virškinamajame trakte, plaučiuose, kepenyse, smegenyse ar nugaros smegenyse. Taip pat šeiminė istorija esant PHT sergantiems pirmos eilės giminaičiams. Pacientui, kuris neturi jokių požymių ar simptomų susijusių su šia liga, tačiau turinčiam vieną iš sergančių tėvų, negalima atmesti galimybės susirgti PHT, nes liga gali pasireikšti skirtingame amžiuje. Lentelėje pateikiami kriterijai klinikinės diagnozės nustatymui (3 lentelė).

3 lentelė. Curaçao kriterijai PHT klinikinės diagnozės nustatymui.

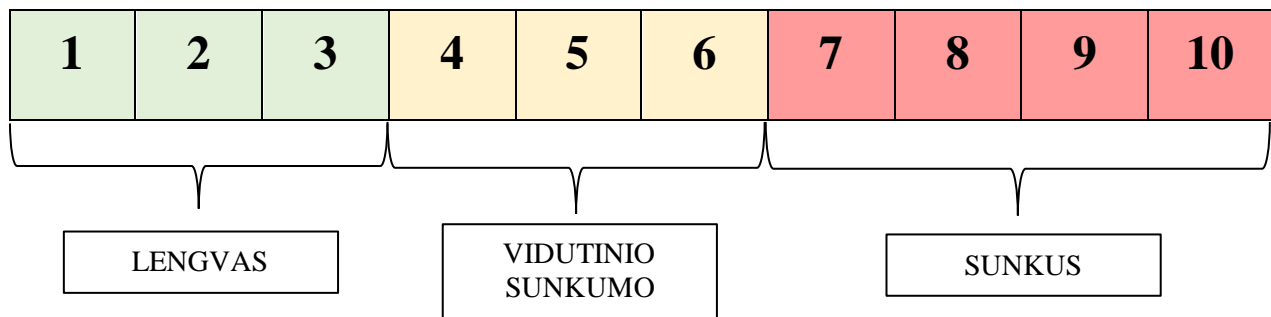
Telangiektazijos	Charakteringose vietose (lūpos, nosis, burnos ertmė)
Kraujavimas iš nosies	Pasikartojantis, savaiminis
Vidaus organų pakenkimas	VTAVM, KAVM, SAVM, PAVM
Šeiminė istorija	Pirmos eilės PHT sergantys giminaičiai
Neabejotina diagnozė: ≥ 3 kriterijai ARBA nustatytas PHT sukeliantis genas.	

Įtariama diagnozė: 2 kriterijai.

Mažai tikėtina: < 2 kriterijai.

VTAVM – virškinamojo trakto arterioveninės malformacijos, KAVM – kepenų arterioveninės malformacijos, SAVM – smegenų arterioveninės malformacijos, PAVM – plaučių arterioveninės malformacijos, PHT – paveldima hemoraginė telangiektazija.

Kraujavimas iš nosies yra vienas dažniausiai pasireiškiančių PHT požymių, darantis įtaką paciento kasdienėms veikloms, gyvenimo kokybei bei yra svarbi problema otorinolaringologams. Pasikartojantis savaiminis kraujavimas iš nosies iki 20 metų pasireiškia maždaug 50 proc. pacientų, o sulaukus 40 metų siekia net 90 proc. Tai dažniausiai lemia geležies trūkumo sukeltą anemiją (11). Šio simptomo sunkumas vertinamas naudojant kraujavimo iš nosies sunkumo skalę (KINSS) (angl. *Epistaxis Severity Score*), kurią sudaro šeši klausimai apie kraujavimo dažnumą, intensyvumą ir medicininės pagalbos poreikį. Šis balas turėtų būti skaičiuojamas kiekvieno apsilankymo metu, prieš intervencijas ir po jų, kad būtų galima įvertinti jų poveikį. Atitinkamai pagal surinktų balų skaičių galima įvertinti kraujavimo iš nosies sunkumą ir parinkti tinkamą gydymą (2 paveikslas).



2 paveikslas. Kraujavimo iš nosies sunkumo skalė.

Pagal KINSS nustatčius lengvą kraujavimą iš nosies rekomenduojami tam tikri gydymo variantai: nosies drėkinimas, aspirino ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ribojimas. Nustatčius vidutinio sunkumo kraujavimą iš nosies rekomenduojama otorinolaringologo konsultacija dėl galimo gydymo lazeriu, radiodažnumine abliacija, skleroterapija, traneksamo rūgštimi. Gavus sunkų kraujavimo iš nosies įvertį gali būti skiriami sisteminiai antiangiogeniniai vaistai, pavyzdžiui, bevacizumabas, taip pat svarstyтина septodermoplastika ar net nosies landos uždarymas (25).

6. GYDYMAS

2020 metais publikuotose antrosiose PHT diagnozavimo ir gydymo gairėse nurodomi pagrindiniai kraujavimo iš nosies kontrolės būdai. Nors 2009 metais paskelbtose pirmosiose PHT gairėse kraujavimas iš nosies buvo prioritetinga tema, gydymo rekomendacijose daugiausia dėmesio buvo skiriama chirurginiam įsikišimui, nerekomenduojant sisteminio gydymo. Šis požiūris labai pasikeitė antrosiose tarptautinėse PHT gairėse, kuriose keli sisteminiai gydymo būdai rekomenduojami lygiaverčiai su vietiniu chirurginiu gydymu (26).

Pirmasis būdas užkirsti kelią pasikartojančiam kraujavimui yra nosies gleivinės drėkinimas. Gairėse nurodoma šio metodo įrodymo kokybė – 98 proc. (vidutinė), o rekomendacijos stiprumas siekia – 100 proc. (stipri) (27). Konservatyvaus gydymo būdai pasižymi nedidele rizika, jie gali būti laikomi neinvaziniu pirmos eilės gydymu visiems PHT pacientams, kurie patiria varginantį ir dažną kraujavimą iš nosies, nes rizika pacientui yra minimali. Nosies gleivinės drėkinimas drėkinant orą, vietinis fiziologinio tirpalo, lanolino ir dekspantenolio kremų naudojimas yra pagrindinė kraujavimo iš nosies profilaktikos priemonė, siekiant sumažinti trapių teleangiektazijų įtrūkimus, tačiau vien šio gydymo daugeliui pacientų nepakanka. PHT atveju pacientas turi būti instruktuojamas, kad būtų ypač atsargus taikydamas drėkinančias medžiagas, nes telangiektazijos yra labai trapios ir linkusios kraujuoti, kai su jomis manipuluojama (28,29).

Nesant atsakui į nosies gleivinės drėkinimą, tarptautinėse gairėse pateikiama rekomendacija tokiems pacientams skirti gydymą traneksamo rūgštimi. Pateikto metodo įrodymo kokybė – 92 proc. (vidutinė), o rekomendacijos stiprumas vertinamas – 94 proc. (stipri) (27). Traneksamo rūgštis yra antifibrinolitinis preparatas, vartojamas kraujavimo prevencijai ar gydymui įvairiose klinikinėse situacijose. Ji gali būti vartojama per burną, į veną arba vartojama lokaliai. Traneksamo rūgštis veikia stabilizuodama kraujo krešulius, konkurencingai slopindama plazminogeno prisijungimą prie fibrino ir užkirsdama kelią fibrinolizei. Šis antifibrinolitinis preparatas gali būti vartojamas dideliame kraujavime mažinti ir pakartotiniam kraujavimui išvengti (30). 2018 metais publikuotoje metaanalizėje, tyrusioje traneksamo rūgšties efektyvumą kraujavimo iš nosies gydymui, nustatyta, kad gydymas traneksamo rūgštimi lemia retesnę kraujavimo pasikartojimą per pirmąsias 10 dienų lyginant su placebo grupe (31). Preparatą rekomenduojama skirti oraliai, dozavimą pradėdant nuo 500 mg du kartus per parą, palaipsniui didinant iki 1000 mg 4 kartus per parą arba 1500 mg 3 kartus per parą. Šiems pacientams galimi šalutiniai poveikiai, pavyzdžiui, galvos svaigimas ir viduriavimas. Kontraindikacijos traneksamo

rūgšties skyrimui: neseniai patirta trombozė (insultas, miokardo infarktas); santykinės kontraindikacijos – prieširdžių virpėjimas arba žinoma trombofilija (28).

Trečioji rekomendacija iš tarptautinių gairių teigia, kad nesant atsakui į nosies gleivinės drėkinimą galima svarstyti gydymą lazeriu, radiodažnumine abliacija, elektrokauterizacija bei skleroterapija. Pateikto metodo įrodymo kokybė – 83 proc. (vidutinė), o rekomendacijos stiprumas vertinamas 94 proc. (stiprus) (27). Dauguma su PHT susijusių pasikartojančių iš nosies kraujavimo atvejų gali būti kontroliuojami konservatyviai, tačiau tai neapsaugo nuo telangiektazijų augimo progresavimo.

Vieni iš labiausiai ištirtų ir dažniausiai gydymui naudojamų lazerių yra argono, Nd:YAG (angl. *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*) ir diodų lazerinė fotokoaguliacija, kurie skiriasi savo techninėmis ir optinėmis savybėmis. Argono lazeris veikia 70 proc. 488 nm (mėlyna spalva) ir 30 proc. 514 nm (žalia spalva), jam būdinga vidutinė absorbcija, maža sklaida ir mažas skvarbos gylis (0,44 mm). Didelę jo sugerties dalį lemia mėlyna ir žalia spinduliuotė, kurią labai sugeria raudona oksihemoglobino pigmentacija. Nd:YAG lazeris veikia 1064 nm bangos ilgiu ir pasižymi maža absorbcija, stipria sklaida ir dideliu skvarbos gyliu (4,6 mm). Diodinis lazeris veikia 800-1000 nm bangos ruože ir pasižymi maža absorbcija, vidutine sklaida bei dideliu skvarbos gyliu (3,5 mm).

2020 metais publikuotoje metaanalizėje nustatyta, kad gydymas argono ir Nd:YAG lazeriu lėmė didesnę kraujavimo iš nosies dažnio ir intensyvumo sumažėjimą nei fotokoaguliacija diodiniu lazeriu. Argono ir Nd:YAG lazerio terapijos rezultatų pogrupio analizė parodė, kad simptomų mažinimo sėkmės rodiklis, atitinkamai 93 proc. ir 100 proc., yra labai aukštas, esant lengvo ir vidutinio sunkumo PHT. Taip pat nustatyta, kad esant sunkiems kraujavimo iš nosies atvejams kraujavimo iš nosies dažnumas ir intensyvumas sumažėjo žymiai labiau po Nd:YAG gydymo, lyginant su argono lazeriu (32). Daugeliu atvejų kraujavimas iš nosies sumažėja po vieno ar dviejų lazerio seansų. Atsižvelgiant į tai, kad arterioveninės malformacijos nuolat atsinaujina, rekomenduojami 3-6 mėnesių gydymo intervalai (33). Todėl, nors lazerio terapija gali būti saugesnė ir mažiau invazyvi su PHT susijusio kraujavimo iš nosies gydymo priemonė nei chirurginė intervencija, jos naudą riboja laikinas poveikis ir būtinybė atlikti procedūrą pakartotinai.

Nors įrodyta, kad PHT gydymas lazeriu sumažina kraujavimo dažnį ir trukmę, nesukeliant reikšmingų pašalinių poveikių, anksčiau aprašyti lazeriniai metodai nebuvo labai specifiški hemoglobino chromoforui. Mėlynos šviesos lazeriai (445 nm), priešingai, naudoja hemoglobina

kaip chromoforą, todėl yra labai specifiniai kraujagyslėms ir PHT pažeidimams, lyginant su aplinkiniais gleivinės audiniais. Dėl lėtinės PHT prigimties ilgalaikis gydymas lazeriu turėtų būti susijęs su kuo mažesniu šalutiniu poveikiu.

Atsižvelgiant į fizines lazerių savybes galima daryti prielaidą, kad mėlyną šviesą skleidžiantys lazeriai yra specifiškesni kraujagyslėms ir dėl to mažiau termiškai pažeidžia aplinkinę sveiką gleivinę. Tačiau iki šiol yra labai nedaug duomenų apie mėlynos šviesos lazerių naudojimą PHT. Vienas toks iš tyrimų, publikuotų 2021 metais, tyrė mėlyną šviesą skleidžiantį lazerį TruBlue (skvarbos gylis 0,3 mm). Atliekant šį tyrimą pavyko įrodyti, kad mėlynos šviesos lazeris itin pagerina PHT sergančių pacientų gyvenimo kokybę. Taip pat buvo įrodyta, kad mėlyna šviesa yra ne tik veiksminga, bet ir saugi gydant PHT. Nebuvo pastebėta jokių šalutinių poveikių, ypač infekcijų, plutelės (angl. *crusting*) susidarymo ir nosies pertvaros perforacijų. Tai gali būti susiję su dideliu mėlynosios šviesos lazerio specifiškumu hemoglobino chromoforui, mažu intensyvumu ir energijos kiekiu, nukreiptu į gleivinės audinius. Visgi vidutinis laikas tarp gydymo procedūrų TruBlue lazeriu buvo 2 mėnesiai, skirtingai nuo paskelbtų duomenų apie gydymą Nd:YAG lazeriu su 3-4 mėnesių intervalais (34).

Radiodažnuminė abliacija (RA) yra priimtina lazerinės koaguliacijos alternatyva. Literatūroje ši procedūra aprašoma kaip prevencinis gydymas: radiodažnuminė energija taikoma visoms matomoms AVM abiejose pertvaros pusėse, kol nebelieka telangiektazijų. Skirtingai nei lazeris ar standartiniai elektrokauterizacijos prietaisai, RA veikia žemoje temperatūroje (40-70°C), todėl mažiau termiškai pažeidžia gretimus audinius ir sumažina pertvaros perforacijos riziką. RA naudojimas PHT sukeltam pasikartojančiam kraujavimui iš nosies gydyti yra daug konservatyvesnė procedūra nei lazeris ir gali būti saugiai kartojama be didesnių komplikacijų (35,36).

Ūmiam kraujavimo iš nosies gydymui pirmenybė teikiama kraujagyslių koaguliacijai. Tai gali būti atliekama bipoliniu kauteriu arba lazerine fotokoaguliacija. Endonazalinė koaguliacija bipoliniu kauteriu yra iš karto veiksminga procedūra ir greitai pridedanti kraujuojančią AVM. 2006 metų retrospektyviniame tyrime nustatyta, kad koaguliacija bipoliniu kauteriu yra efektyvus būdas kontroliuoti kraujavimą iš nosies kaip atskiras metodas arba kaip papildomas būdas kartu su lazerine koaguliacija (37). Tačiau 2021 metais publikuotame moksliniame straipsnyje nurodoma, kad elektrokauterizacijos naudojimas buvo susijęs su greitesniu pakartotiniu grįžimu į ligoninę dėl kraujavimo iš nosies (29).

Irodyta, kad kita intervencija – natrio tetradecilo skleroterapija – yra saugi ir veiksminga mažinant kraujavimo iš nosies sunkumą sergant PHT. 2015 metais publikuotas tyrimas, kuris įrodė skleroterapijos pranašumą prieš elektrokauterizaciją 6 savaitių laikotarpyje (38). Be šio tyrimo, ilgalaikio veiksmingumo ir saugumo duomenų apie skleroterapiją gydant su PHT susijusį pasikartojantį kraujavimą iš nosies yra nedaug. Be to, nė viena iš minėtų chirurginių procedūrų nėra gydomoji, o daugumai pacientų per daugelį metų prireikia daugybės gydymo seansų, kad būtų galima palaikyti lengvo laipsnio KINSS. 2022 metais publikuotoje retrospektyvinėje studijoje, lyginusioje skleroterapijos prieš lazerio / elektrokauterizacijos pranašumus, nustatyta, kad skleroterapijos procedūrų, kurių reikia norint išlaikyti žemą KINSS įvertį, skaičius yra gerokai mažesnis nei elektrokauterizacijos ar lazerinių procedūrų atvejais. Tyrime akcentuojama, kad skleroterapija lėmė mažesnę nosies perforacijų dažnį, kuri sąlygoja gleivinės pažeidimo gylis. Skleroterapijos atveju sklerozė apsiriboja tik paviršinėmis gleivinės kraujagyslėmis, priešingai nei lazerio ar elektrokauterizacijos atveju, kai dėl terminio sužalojimo atsiranda giliau esančių kraujagyslių nekrozė. Tai yra svarbu, nes dėl pertvaros perforacijų nosies ertmėje dažnai atsiranda turbulentių oro srovių, kurios prisideda prie gleivinės išsausėjimo, o tai lemia dažnesnius kraujavimus iš nosies (39).

Ketvirtoji tarptautinėse gairėse pateikiama rekomendacija yra sisteminių antiangiogeninių vaistų vartojimas nesant atsakui į nosies gleivinės drėkinimą, traneksamo rūgšties vartojimą ir anksčiau įvardintas intervencijas. Metodo įrodymo kokybė – 92 proc. (vidutinė), o rekomendacijos stiprumas vertinamas 82 proc. (stiprus) (27). Nors nei JAV maisto ir vaistų administracija, nei Europos vaistų agentūra nėra patvirtinusios nė vieno vaisto, skirto PHT gydyti, kelios studijos parodė, kad intraveninis bevacizumabas, humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai prisijungia prie žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) ir neutralizuoja jo biologinį aktyvumą (40), sumažino pasikartojančio kraujavimo iš nosies dažnį, pagerino anemijos išeitį, sumažino transfuzijų poreikį bei lėmė pagerėjusią gyvenimo kokybę (27). Atlikus daugiacentrį stebėjimo tyrimą InHIBIT-Bleed, kuriame dalyvavo 238 PHT sergantys pacientai, gydomi bevacizumabu, nustatyta, kad per pirmuosius gydymo bevacizumabu metus vidutinis hemoglobino kiekis padidėjo 3,2 g/dl, o vidutinis KINSS sumažėjo 3,37 balo. Taip pat buvo įvertintas bevacizumabo vartojimas vietiskai kaip nosies purškala, tačiau, lyginant su placebo grupe, kraujavimo iš nosies sunkumo pagerėjimo nepastebėta (41). Sisteminis bevacizumabo vartojimas PHT gydymui yra 4-6 indukcinės infuzijos po 5 mg/kg kas 2 savaites, po kurių

pacientams taikomas palaikomasis gydymas. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra hipertenzija (~ 20 proc., paprastai lengvai kontroliuojama nedidelėmis antihipertenzinių vaistų dozėmis), proteinurija (~ 10 proc., praeina sumažinus bevacizumabo dozę iki 2.5 mg/kg) ir raumenų ir skeleto skausmas (mialgija/artralgija, ~5 proc., sumažinus dozę šis simptomas gali išnykti) (42).

Daugiacentriame InHIBIT-Bleed tyrime aprašytas ilgalaikis sisteminio bevacizumabo veiksmingumas daugumai pacientų mažiausiai vienerius gydymo metus. Tačiau nedidelei daliai gydytų pacientų būdingas pirminis atsparumas bevacizumabui, o daliai pacientų, kurie iš pradžių reaguoja į gydymą, gali išsivystyti antrinis atsparumas dėl kol kas nežinomų mechanizmų. Tokiais atvejais gali būti svarstomas gydymas geriamaisiais antiangiogeniniais preparatais: pazopanibu, pomalidomidu ir talidomidu (40). Pazopanibas yra KEAF receptorių tirozinkinazės inhibitorius, kurio veiksmingumas PHT gydymui įrodytas neseniai paskelbtais įrodymais. Nustatyta, kad geriamas pazopanibas buvo veiksmingas gydant nuo transfuzijų priklausomus PHT pacientus, kuriems pasireiškė sunkus kraujavimas. Pazopanibas, lyginant su bevacizumabu, turi keletą privalumų, pirma – galimybė preparatą vartoti peroraliai, todėl nereikia patirti nepatogumų vykstant į gydymo centrą. Kitas svarbus pazopanibo privalumas yra tas, kad naudojamos daug mažesnės dozės nei įprastai onkologinėms ligoms gydyti, priešingai nei skiriant bevacizumabą (43,44).

Dar vienas geriamasis sisteminis vaistas – talidomidas, tačiau jis nėra pirmo pasirinkimo vaistas, kadangi antiangiogeninis gydymas PHT paprastai reikalauja ilgalaikio sisteminių vaistų vartojimo, kad būtų išlaikytas veiksmingumas, o talidomidas gali sukelti potencialiai negrįžtamą periferinę neuropatiją. Siūloma naudoti talidomidą tik tada, kai kiti vaistai yra neveiksmingi, kontraindikuotini arba neprieinami (42).

Nesant atsakui į nosies gleivinės drėkinimą, traneksamo rūgšties vartojimą ir kitas intervencijas, tarptautinės PHT gydymo gairės rekomenduoja apsvarstyti galimybę atlikti septodermoplastiką. Metodo įrodymų kokybė 92 proc. (vidutinė), rekomendacijos stiprumas 88 proc. (stipri) (27). Atliekant septodermoplastiką pašalinama pažeista nosies gleivinė ir ji pakeičiama odos arba burnos gleivinės transplantatu, išsaugant po juo esantį perichondriumą. Rasta, kad atlikus septodermoplastiką galima sumažinti lazerinių procedūrų poreikį, tačiau nustatyta, kad teleangiektazijos perauga per odos transplantatą, todėl kraujavimas gali atsinaujinti (45). Dėl to ši procedūra naudingesnė sunkiais PHT atvejais, kai itin dažnas kraujavimas turi įtakos gyvenimo kokybei arba kelia grėsmę gyvybei (29,46). Kelios studijos įrodė, kad

septodermoplastika sumažino pasikartojančio kraujavimo iš nosies dažnį, pagerino anemijos kontroliavimą, sumažino pakartotinių chirurginių intervencijų skaičių bei pagerino gyvenimo kokybę (27).

Paskutinė tarptautinėse gairėse pateikiama rekomendacija teigia, kad nesant atsakui į gleivinės drėkinimą, traneksamo rūgšties vartojimą, intervencines procedūras reikėtų apsvarstyti nosies landos uždarymo procedūrą. Pateikiama metodo įrodymų kokybė 86 proc. (vidutinė), o rekomendacijos stiprumas 82 proc. (stipri) (27). Vienos ar abiejų pusių nosies landų uždarymas, dar žinomas kaip Young' o procedūra, yra vienintelė žinoma galimybė, kuri, kaip įrodyta, visiškai sustabdo pasikartojantį kraujavimą iš nosies (29). Nosies ertmių uždarymas lemia nutrūkusį turbulentinio oro srautą, todėl išnyksta nuolatinis nosies gleivinę džiovinantis veiksnys. Ši procedūra taip pat suteikia fizinį barjerą nuo mechaninio gleivinės sužalojimo (47). Tačiau tai turi žalingų šalutinių poveikių, įskaitant lėtinį kvėpavimą per burną ir dalinę arba visišką anosmiją, o tai gali pabloginti gyvenimo kokybę. Todėl ši procedūra turėtų būti laikoma kaip paskutinio pasirinkimo PHT gydymo priemonė (29).

Literatūroje pateikiama ir daugiau galimų gydymo būdų, neaprašytų antrosiose tarptautinėse PHT diagnostikos ir gydymo gairėse.

Antiestrogenų tyrimai parodė daug žadančių rezultatų: dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime vertinta 20 mg per parą vartoto tamoksifeno nauda PHT sergantiems pacientams. Pacientai buvo vertinami po 6 mėnesių, ir tamoksifeną vartojusių pacientų grupėje statistiškai reikšmingai sumažėjo kraujavimo intensyvumas (2).

Nustatyta, kad takrolimuzo monohidratas sustiprina ALK-1 signalinį kelią PHT pacientų endotelio ląstelėse ir slopina sustiprėjusį KEAF signalą bei hipervaskuliarizaciją. 2018 metais publikuotame pranešime paskelbta, kad pacientams, sergantiems PHT dėl ALK-1 mutacijos, gydymas mažomis takrolimuzo dozėmis sumažino pasikartojančio kraujavimo iš nosies dažnį ir sumažino KINSS įvertį (48). 2020 metais publikuotas dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertintas vietiška veikiantis takrolimuzas, tačiau PHT pacientams, kuriems pasireiškė pasikartojantis kraujavimas iš nosies, takrolimuzo nosies tepalas, vartojamas du kartus per parą, lyginant su placebo, nesumažino kraujavimo trukmės (49).

Etamsilatas – dar vienas vaistas, aprašytas moksliniuose tyrimuose. Gydymas šiuo vaistu yra naujas PHT pacientų kraujavimo iš nosies gydymo būdas, priskiriamas antiangiogeninei strategijai. Jis pagrįstas angiogeninių fibroblastų augimo faktoriaus (FGF) signalinių kelių

slopinimu. Tiriant šio vaisto veiksmingumą dalyvavo 12 PHT sergančių pacientų. Šešių pacientų KINSS sumažėjo bent 1 balu. Lyginant 12 pacientų vidutinį KINSS įvertį prieš gydymą ir 1 mėnesį po – stebimas statistiškai reikšmingas balo sumažėjimas (50).

Neselektyvūs adrenerginiai β receptorių β_1 ir β_2 blokatoriai, pavyzdžiui, propranololis ir timololis, pasižymi antiangiogeninėmis savybėmis, susijusiomis su vazokonstrikcija, endotelio ląstelių migracijos ir proliferacijos slopinimu bei sumažėjusia KEAF raiška (51). Mokslinėje literatūroje pateikiamas pasikartojančio kraujavimo iš nosies gydymas vietiniu timololio purškalu. Pirminiai rezultatai parodė teigiamą, bet statistiškai nereikšmingą timololio vartojimo poveikį. Placebu kontroliuojamas, randomizuotas tyrimas parodė, kad timololio nosies purškalas turi įtakos kraujavimo sunkumui ir subjektyviam pasitenkinimui PHT pacientams, kai papildomai vartojamas kartu su lazerio terapija. Tačiau pastebėta, kad timololio poveikis mažėjo laikui bėgant (52). Visgi InHIBIT-Bleed tyrime nustatyta, kad vietinės nosies farmakoterapijos rezultatai nėra reikšmingi: vietinio timololio, estrogenų ir traneksamo rūgšties tyrimai neparodė jokio skirtumo, lyginant su placebo (41).

Tam tikrose mokslinėse publikacijose prie PHT gydymo rekomendacijų galima rasti pasiūlymus naudoti doksicikliną vidutinio sunkumo kraujavimui iš nosies gydyti (25). Tačiau 2022 metais publikuotuose tyrimuose nustatyta, kad doksiciklinas, nors ir buvo saugus ir gerai toleruojamas vaistas, tačiau nesumažino kraujavimo iš nosies dažnio, trukmės ir KINSS sunkumo balo. Gyvenimo kokybė, hemoglobino kiekis, kraujo perpylimų ir geležies infuzijų skaičius tarp grupių taip pat nesiskyrė (53,54).

7. REZULTATAI

4 lentelė. Pagrindinės į gydymo rekomendacijas įtrauktų tyrimų charakteristikos.

Nr.	Autorius, metai	Šalis	Tyrimo tipas	Gydymo būdas	Imtis			Amžius	Išvados
					Mot.	Vyr.	Iš viso		
1.	Dür C ir kt., 2021 (29)	Šveicarija	Retrospektyvinė analizė	Nosies gleivinės drėkinimas	21	22	43	Vidurkis nustatant PHT: 45	Konservatyvus būdas kraujavimo prevencijai.

2.	Gaillard S ir kt., 2014 (30)	Prancūzija	Randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas	Traneksamo rūgštis	57	61	118	Vidurkis: 51,7 metai; 19,8-73,5	Sutrumpėjęs kraujavimų laikas ir dažnis.
3.				Lazeris					
3.1	Wirsching KEC ir kt., 2017 (33)	Vokietija	Klausimynas	Nd:YAG	50	47	97	Vidurkis: 58 metai; 14-88.	Kraujavimų dažnis sumažėjo nuo 7 k/sav iki 2 k/sav.. Kraujavimo trukmės sutrumpėjimas po 2-4 gydymo procedūrų.
3.2	Abiri A ir kt., 2020 (32)	JAV	Sisteminė literatūros paieška	Argono	-	-	362	-	Sumažina KIN dažnumą 90,4 proc., o kraujavimo intensyvumą 87,8 proc.
3.3				Diodo					Sumažina KIN dažnumą 71,1 proc., o kraujavimo intensyvumą 71,1 proc.
3.4	Bertlich M ir kt., 2021 (34)	Vokietija	Retrospektyvinė analizė	TrueBlue	12	11	23	Vidurkis: 63,4	Veiksmingas būdas stabilizuoti hemoglobino lygį, pagerina gyvenimo kokybės įvertį, mažesnis aplinkinių audinių pažeidimas.
4.	Mortuaire G ir kt., 2013 (36)	Prancūzija	Pilotinė studija	Radiodažnuminė abliacija	10	6	16	Vidurkis: 48 metai; 25-61.	Saugus, gerai toleruojamas, trumpalaikis efektyvumas.
5.	Ghaheeri BA ir kt., 2006 (37)	JAV	Retrospektyvinė studija	Elektrokauterizacija	-	-	18	Vidurkis: 61,1 metai; 22-83.	Bipolinis elektrokauteris, nekombinuojant su kitais gydymo būdais, efektyvus 50 proc. pacientų.
6.	Woodard TD ir kt., 2022 (39)	JAV	Retrospektyvinė analizė	Skleroterapija	10	13	33	Vidurkis: 50,1 metų.	Skleroterapijos procedūrų reikia reikšmingai mažiau nei lazerinių ar elektrokauterizacijos, palaikyti tinkamą KIN kontrolę. Taip pat po skleroterapijos stebimas mažesnis komplikacijų skaičius.
7.				Sisteminiai vaistai					

7.1	Al-Samkari H ir kt., 2021 (41)	Multicentris tyrimas*	Retrospektyvinė analizė	Bevacizumabas	62	176	238	Vidurkis: 63 metai; 29-91.	Reikšmingai sumažėjęs kraujavimas, padidėjęs hemoglobino kiekis, vidutiniškai 3.37 balo sumažėjęs KINSS įvertis.
8.	Harvey RJ ir kt., 2008 (45)	Jungtinė Karalystė	Retrospektyvinė analizė	Septodermoplastika	66	65	131	-	33 pacientams pasirinktas gydymas septodermoplastika. Vėlesnių lazerio procedūrų poreikis 60-ies mėnesių laikotarpyje sumažėjo 57 proc.
9.	Esteves SS ir kt., 2015 (47)	Portugalija	Atvejų analizė	Nosies landos uždarymas	2	2	4	Vidurkis: 55,5 metai; 38-68.	Gerai toleruojama procedūra, KIN sustabdytas visiems tirtiems pacientams.

*Centrai, kuriuose atliktas tyrimas: JAV, Argentina, Izraelis, Prancūzija.

PHT – paveldima hemoraginė telangiektazija; Nd:YAG – *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*; KIN – kraujavimas iš nosies; KINSS – kraujavimo iš nosies sunkumo skalė.

8. REZULTATŲ APTARIMAS

Kraujavimas iš nosies – vienas pagrindinių PHT pasireiškimo būdų, turintis didelę įtaką asmens gyvenimo kokybei, todėl tinkama jo priežiūra yra itin svarbi. Nors mokslinėse publikacijose pastebimas vis didesnis galimybių skaičius kontroliuoti šią ligą ir su ja susijusias komplikacijas, tačiau iki šiol nėra sukurtas joks etiologinis gydymas, nukreiptas į mutavusius BMP9/10-ALK1-Smad1/5/8 signalinio kelio komponentus (40).

Literatūroje pateikiamos rekomendacijos savaiminį, pasikartojantį kraujavimą iš nosies atitinkamai gydyti pagal surinktą paciento KINSS įvertį. Surinkus 1-3 balus rekomenduojamas nosies gleivinės drėkinimas ir NVNU ribojimas, 4-6 balus – otorinolaringologo konsultacija dėl galimo gydymo lazeriu, radiodažnumine abliacija, skleroterapija ar traneksamo rūgštimi, 7-10 balus – sisteminiai antiangiogeniniai vaistai, septodermoplastika, nosies landos uždarymas (25).

Visgi pagrindinės gydymo rekomendacijos pateikiamos 2020 metais publikuotose antrosiose tarptautinėse PHT diagnozavimo ir gydymo gairėse, kuriose rekomenduojama gydymą pradėti palaipsniui nuo konservatyvių būdų, pavyzdžiui, drėkinant nosies gleivinę, taip išvengiant jos išsausėjimo ir galimo kraujavimo. Nesant atsakui – rekomenduojama peroralinė traneksamo rūgštis, kuri sutrumpina kraujavimo laiką ir sumažina jo dažnį. Nesant atsakui į drėkinimą ir

traneksamo rūgšties vartojimą, rekomenduojamos abliacinės procedūros, pavyzdžiui, gydymas lazeriu, radiodažnumine abliacija, elektrokauterizacija ar skleroterapija. Nesant atsakui į anksčiau išvardintus gydymo būdus, rekomenduojama sisteminė antiangiogeninė terapija intraveniu humanizuotu monokloniniu antikūnu – bevacizumabu. Taip pat rekomenduojama septodermoplastika, kurios metu pašalinama nosies gleivinė ir ji pakeičiama odos ar burnos gleivinės transplantatu, bei nosies landos uždarymas – kol kas vienintelė priemonė, galinti visiškai sustabdyti pasikartojantį kraujavimą iš nosies (27).

Nepaisant galimų gydymo būdų gausos, PHT sergančių pacientų kraujavimą iš nosies yra sunku visiškai kontroliuoti nesumažinant gyvenimo kokybės. Nors mokslinėje erdvėje stebima naujesnių gydymo būdų, pavyzdžiui, pazopanibu, talidomidu, etamsilatu ar β receptorių blokatoriais, tačiau šie gydymo būdai dar nėra patvirtinti ir įtraukti į naujausias gaires. Svarbiausia rekomendacija išlieka pradėti gydymą nuo konservatyvių priemonių, o prireikus pereiti prie chirurginės intervencijos ar sisteminių antiangiogeninių vaistų vartojimo.

9. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. PHT – reta liga, paplitimas siekia nuo 1:5000 iki 1:8000 gyventojų ir Europoje siekia apie 85 000 atvejų.
2. PHT etiologiniai veiksniai – mutacijos ENG, ACVRL1, MADH4, GDF2 ir RASA-1 genuose.
3. Liga pasireiškia visceralinėmis arterioveninėmis malformacijomis plaučiuose, kepenyse, virškinamajame trakte ir smegenyse, telangiektazijomis odoje ir gleivinėse bei pasikartojančiu savaiminiu kraujavimu iš nosies.
4. PHT lemia dažnesnes infekcijas, prastesnę antikūnų produkciją ir leukopeniją. Šiems asmenims didesnė tiek kraujavimo, tiek trombozių rizika.
5. PHT diagnozuojama kliniškai remiantis Curaçao kriterijais arba patvirtinant mutacijas atsakinguose genuose.
6. Kraujavimas iš nosies yra vienas iš dažniausių PHT požymių, lemiančių blogesnę gyvenimo kokybę. Šio simptomo sunkumas vertinamas naudojant kraujavimo iš nosies sunkumo skalę ir skirstomas į lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkų. Balų pokytis prieš procedūrą ir po padeda įvertinti atlikto gydymo veiksmingumą.
7. Nėra sukurto etiologinio PHT gydymo, nukreipto į signalinius mutavusio kelio elementus.

- Dabartinis PHT sukkelto kraujavimo iš nosies gydymas orientuotas į simptomų lengvinimą.
8. Remiantis antrosiomis tarptautinėmis PHT diagnozavimo ir gydymo gairėmis, gydymą rekomenduojama pradėti konservatyviomis priemonėmis, pavyzdžiui, nosies gleivinės drėkinimu, nesant atsakui peroraliai vartoti traneksamo rūgštį, esant poreikiui pereiti prie intervencinių procedūrų: lazerio, radiodažnuminės abliacijos, elektrokoaguliacijos, skleroterapijos. Nesant atsakui į prieš tai išvardintas intervencijas rekomenduojamas sisteminis antiangiogeninis gydymas, septodermoplastika arba nosies landos uždarymas.
 9. Atsiranda vis daugiau tiriamų vaistinių preparatų, skirtų PHT sukeltų simptomų ir jų lemiamų komplikacijų gydymui.
 10. Rekomenduojama pasikartojančiam kraujavimo iš nosies gydymui, sergant PHT, taikyti pakopinį gydymą nuo konservatyvių priemonių iki chirurginių.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hunter BN, Timmins BH, McDonald J, Whitehead KJ, Ward PD, Wilson KF. An evaluation of the severity and progression of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 versus hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *Laryngoscope*. 2016 Apr;126(4):786–90.
2. Grigg C, Anderson D, Earnshaw J. Diagnosis and Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ochsner J*. 2017;17(2):157–61.
3. Dupuis-Girod S, Shovlin CL, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN): When and how to use intravenous bevacizumab in Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT)? *Eur J Med Genet*. 2022 Oct;65(10):104575.
4. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. *Thorax*. 2014 Feb;69(2):161–7.
5. Han Y, Ding B, Li M, Song X, Liu L, Zhou H. A case of hereditary hemorrhagic telangiectasia and literature review. *J Clin Lab Anal*. 2022 Aug;36(8):e24571.
6. Wu V, Lee JM, Vozoris NT, Faughnan ME. Weekly epistaxis duration as an indicator of epistaxis severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia-Preliminary results from a randomized controlled trial. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021 Jun;6(3):370–5.
7. Kasthuri RS, Chaturvedi S, Thomas S, Vandergrift N, Bann C, Schaefer N, et al. Development and performance of a hereditary hemorrhagic telangiectasia-specific quality-of-life instrument. *Blood Adv*. 2022 Jul 26;6(14):4301–9.
8. Li S, Wang SJ, Zhao YQ. Clinical features and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(31):e11687.
9. Seebauer CT, Freigang V, Schwan FE, Fischer R, Bohr C, Kühnel TS, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Success of the Osler Calendar for Documentation of Treatment and Course of Disease. *J Clin Med*. 2021 Oct 14;10(20):4720.
10. Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral MA, Cerdà P, Cruellas F, et al. Gender differences in hereditary hemorrhagic telangiectasia severity. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Mar 2;15(1):63.
11. Viteri-Noël A, González-García A, Patier JL, Fabregate M, Bara-Ledesma N, López-Rodríguez M, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and

Management. *J Clin Med*. 2022 Sep 5;11(17):5245.

12. Hernandez F, Huether R, Carter L, Johnston T, Thompson J, Gossage JR, et al. Mutations in *RASA1* and *GDF2* identified in patients with clinical features of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Genome Var*. 2015;2:15040.
13. Fernández-L A, Sanz-Rodriguez F, Blanco FJ, Bernabéu C, Botella LM. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, a Vascular Dysplasia Affecting the TGF- β Signaling Pathway. *Clin Med Res*. 2006 Mar;4(1):66–78.
14. Weiss A, Attisano L. The TGFbeta Superfamily Signaling Pathway. *WIREs Developmental Biology*. 2013;2(1):47–63.
15. Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N, Bourdeau A, White RI, Dunn J, et al. Identification of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Type 1 in Newborns by Protein Expression and Mutation Analysis of Endoglin. *Pediatr Res*. 2000 Jan;47(1):24–24.
16. Lebrin F, Goumans MJ, Jonker L, Carvalho RL, Valdimarsdottir G, Thorikay M, et al. Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF- β /ALK1 signal transduction. *The EMBO Journal*. 2004 Oct 13;23(20):4018–28.
17. Rossi E, Sanz-Rodriguez F, Eleno N, Düwell A, Blanco FJ, Langa C, et al. Endothelial endoglin is involved in inflammation: role in leukocyte adhesion and transmigration. *Blood*. 2013 Jan 10;121(2):403–15.
18. Meurer SK, Weiskirchen R. Endoglin: An ‘Accessory’ Receptor Regulating Blood Cell Development and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 3;21(23):9247.
19. Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Clin Cases*. 2015 Apr 16;3(4):330–7.
20. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Neurology*. 2015 May 5;84(18):1886–93.
21. Kim BG, Jung JH, Kim MJ, Moon EH, Oh JH, Park JW, et al. Genetic Variants and Clinical Phenotypes in Korean Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2021 Nov;14(4):399–406.
22. Burckhardt B W, Guerra CP. Synthetic dural graft septoplasty in epistaxis from hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Colomb Med (Cali)*. 2013 Jul;44(3):189–91.
23. Chin CJ, Rotenberg BW, Witterick IJ. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2016 Jan 12;45(1):3.
24. Locke T, Gollamudi J, Chen P. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578186/>
25. Hammill AM, Wusik K, Kasthuri RS. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a practical guide to management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10;2021(1):469–77.
26. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of Medical Genetics*. 2011 Feb 1;48(2):73–87.
27. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 15;173(12):989–1001.
28. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):888–95.
29. Dür C, Anschuetz L, Negoias S, Bulut OC, Angelillo-Scherrer A, Caversaccio M. Long-term efficacy assessment of current treatment options for epistaxis in HHT. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Nov;278(11):4321–8.
30. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost*. 2014 Sep;12(9):1494–502.

31. Joseph J, Martinez-Devesa P, Bellorini J, Burton MJ. Tranexamic acid for patients with nasal haemorrhage (epistaxis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 31;2018(12):CD004328.
32. Abiri A, Goshtasbi K, Maducdoc M, Sahyouni R, Wang MB, Kuan EC. Laser-Assisted Control of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Systematic Review. *Lasers Surg Med*. 2020 Apr;52(4):293–300.
33. Wirsching KEC, Kühnel TS. Update on Clinical Strategies in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia from an ENT Point of View. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2017 Jun;10(2):153–7.
34. Bertlich M, Kashani F, Weiss BG, Wiebringhaus R, Ihler F, Freytag S, et al. Safety and Efficacy of Blue Light Laser Treatment in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2021;53(3):309–15.
35. Donato M, Pimentel J, Cabral R, Escada P. Radiofrequency for Treatment of Refractory Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Acta Med Port*. 2018 Jan 31;31(1):63–6.
36. Mortuaire G, Boute O, Hatron PY, Chevalier D. Pilot study of submucosal radiofrequency for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rhin*. 2013 Dec 1;51(4):355–60.
37. Ghaehri BA, Fong KJ, Hwang PH. The utility of bipolar electrocautery in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2006 Jun 1;134(6):1006–9.
38. Boyer H, Fernandes P, Le C, Yueh B. Prospective randomized trial of sclerotherapy vs standard treatment for epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 May;5(5):435–40.
39. Woodard TD, Yappel-Sinkko KB, Wang X, McCrae KR, Parambil JG. Sclerotherapy Versus Cautery/Laser Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Laryngoscope*. 2022 May;132(5):920–5.
40. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige JJ. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan 7;15(1):4.
41. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the INHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2021 Aug 1;106(8):2161–9.
42. Al-Samkari H, Eng W. A precision medicine approach to hereditary hemorrhagic telangiectasia and complex vascular anomalies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(5):1077–88.
43. Parambil JG, Gossage JR, McCrae KR, Woodard TD, Menon KVN, Timmerman KL, et al. Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis*. 2022;25(1):87–97.
44. Faughnan ME, Gossage JR, Chakinala MM, Oh SP, Kasthuri R, Hughes CCW, et al. Pazopanib may reduce bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis*. 2019 Feb;22(1):145–55.
45. Harvey RJ, Kanagalingam J, Lund VJ. The Impact of Septodermoplasty and Potassium-Titanyl-Phosphate (KTP) Laser Therapy in the Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis. *American Journal of Rhinology*. 2008 Mar;22(2):182–7.
46. Bastianelli M, Kilty SJ. Technique modifications for septodermoplasty: an illustrative case. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Dec 30;44:59.
47. Sena Esteves S, Cardoso C, Silva A, Abrunhosa J, Almeida E Sousa C. Nasal closure for the treatment of epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016;67(6):345–8.
48. Sommer N, Droege F, Gamen K, Geisthoff U, Gall H, Tello K, et al. Treatment with low-dose tacrolimus inhibits bleeding complications in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2019;9(2):2045894018805406.
49. Dupuis-Girod S, Fargeton AE, Grobost V, Rivière S, Beaudoin M, Decullier E, et al. Efficacy and Safety of a 0.1% Tacrolimus Nasal Ointment as a Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Clin Med*. 2020 Apr 26;9(5):1262.
50. Albiñana V, Giménez-Gallego G, García-Mato A, Palacios P, Recio-Poveda L, Cuesta AM, et al. Topically Applied Etamsylate: A New Orphan Drug for HHT-Derived Epistaxis (Antiangiogenesis

through FGF Pathway Inhibition). *TH Open*. 2019 Jul;3(3):e230–43.

51. Albiñana V, Cuesta AM, Rojas-P I de, Gallardo-Vara E, Recio-Poveda L, Bernabéu C, et al. Review of Pharmacological Strategies with Repurposed Drugs for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related Bleeding. *J Clin Med*. 2020 Jun 6;9(6):1766.

52. Dupuis-Girod S, Pitiot V, Bergerot C, Fargeton AE, Beaudoin M, Decullier E, et al. Efficacy of TIMOLOL nasal spray as a treatment for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Sci Rep*. 2019 Aug 19;9(1):11986.

53. Thompson KP, Sykes J, Chandakkar P, Marambaud P, Vozoris NT, Marchuk DA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral doxycycline for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Nov 7;17(1):405.

54. McWilliams JP, Majumdar S, Kim GH, Lee J, Seals K, Tangchaiburana S, et al. North American Study for the Treatment of Recurrent Epistaxis with Doxycycline: The NOSTRIL trial. *J Thromb Haemost*. 2022 May;20(5):1115–25.