

Редкая причина инсульта в молодом возрасте: ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии у пациента с наследственной геморрагической телеангиэктазией



Белопасова А.В., Шлапакова П.С., Добрынина Л.А., Кадыков А.С.

Институт клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Уточнение этиологии ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте (от 18 до 45 лет) является крайне сложной задачей из-за высокой частоты редких причин, мало знакомых неврологам. В числе таких причин парадоксальная эмболия из легочной артериовенозной мальформации (АВМ) — одного из проявлений наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ). Диагностика НГТ-ассоциированных легочных АВМ и ИИ — многоэтапная задача, требующая персонализированного мультидисциплинарного подхода с проведением высокотехнологичных ультразвуковых, томографических и генетических методов обследования. В статье рассматривается клинический случай пациента молодого возраста с НГТ, повторными ИИ по механизму парадоксальной эмболии из легочных АВМ; обсуждаются вопросы диагностики, лечения и профилактики как основного заболевания, так и повторных сосудистых событий.

Ключевые слова: ишемический инсульт; наследственная геморрагическая телеангиэктазия; болезнь Рандю—Ослера—Вебера; легочная артериовенозная мальформация; парадоксальная эмболия; инсульт в молодом возрасте.

Контакты: Анастасия Владимировна Белопасова; belopasova@neurology.ru

Для ссылки: Белопасова АВ, Шлапакова ПС, Добрынина ЛА, Кадыков АС. Редкая причина инсульта в молодом возрасте: ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии у пациента с наследственной геморрагической телеангиэктазией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):78–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-78-84

A rare cause of stroke at a young age: ischemic stroke by the mechanism of paradoxical embolism in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia

Belopasova A.V., Shlapakova P.S., Dobrynina L.A., Kadykov A.S.

*Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia*

Clarification of the aetiology of ischemic stroke (IS) in young adults (aged between 18 and 45 years) is an extremely difficult task, as rare causes that are hardly known to neurologists are very common. One of these causes is paradoxical embolism due to pulmonary arteriovenous malformation (AVM), one of the manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). The diagnosis of HHT-associated pulmonary AVMs and IS is a multistep task that requires a personalized multidisciplinary approach using high-tech ultrasound, tomographic and genetic examination methods. This article discusses the clinical case of a young patient with HHT and recurrent IS through the mechanism of paradoxical embolism from pulmonary AVMs; issues of diagnosis, treatment and prevention of both the underlying disease and recurrent vascular events are discussed.

Keywords: ischemic stroke; hereditary hemorrhagic telangiectasia; Rendu—Osler—Weber disease; pulmonary arteriovenous malformation; paradoxical embolism; stroke at a young age.

Contact: Anastasia Vladimirovna Belopasova; belopasova@neurology.ru

For reference: Belopasova AV, Shlapakova PS, Dobrynina LA, Kadykov AS. A rare cause of stroke at a young age: ischemic stroke by the mechanism of paradoxical embolism in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):78–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-78-84

Ишемический инсульт (ИИ) в молодом возрасте (18–45 лет) составляет 10–15% от общего числа ИИ во всех возрастных группах [1]. Выявление причин ИИ у молодых пациентов вызывает трудности в связи с высокой долей криптогенного инсульта, т. е. инсульта с неустановленной

этиологией (15–40%), снижением частоты артериальной гипертензии и атеросклероза как причин ИИ в пользу множества ревматологических, генетических и инфекционных причин, в том числе редких и малознакомых неврологам [1]. Диагностика ИИ у молодых пациентов требует персонали-

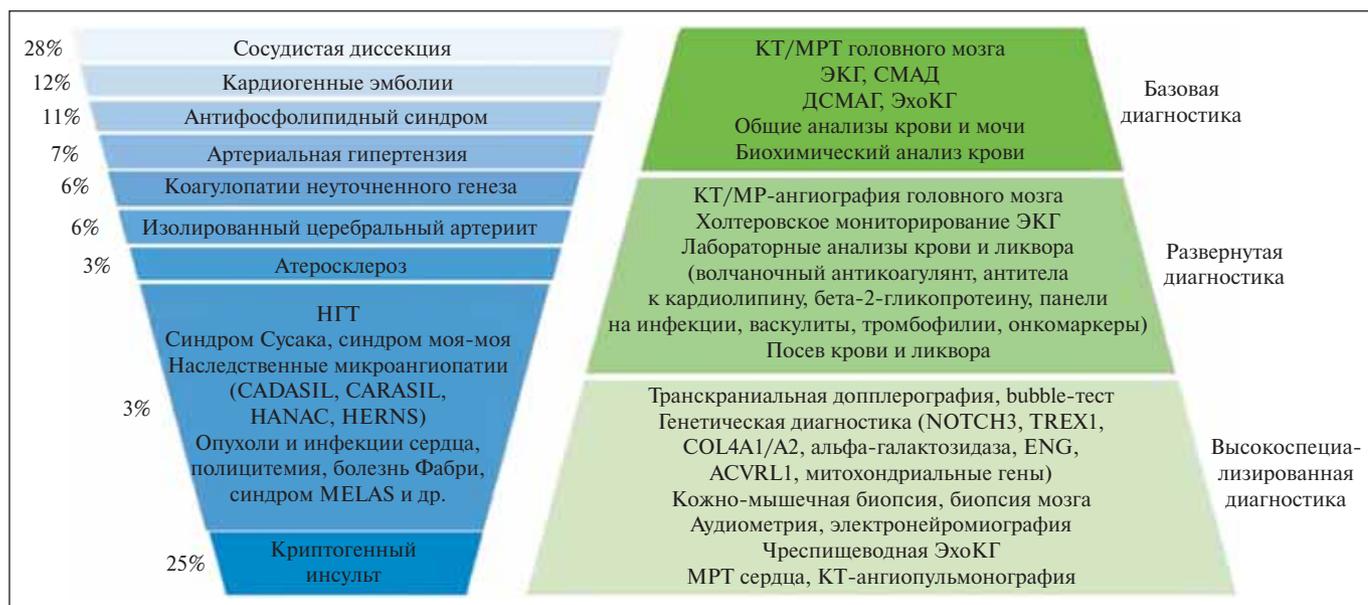


Рис. 1. Структура причин ИИ в молодом возрасте, выявляемых при поэтапной диагностике в условиях высокоспециализированного медицинского учреждения [1, 2].

СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ДСМАГ – дуплексное сканирование магистральных артерий головы; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография

Fig. 1. Structure of the causes of IS at a young age identified during a staged diagnosis in a highly specialized medical facility [1, 2]

зированного мультидисциплинарного подхода в условиях высокоспециализированного медицинского учреждения (рис. 1) [2].

От 9 до 25% случаев ИИ соответствуют критериям эмболического инсульта из неустановленного источника (embolic stroke of undetermined source, ESUS): наличие криптогенного нелакунарного ишемического очага, отсутствие экстра- и интракраниальных стенозов магистральных артерий головы (с сужением просвета на 50% и более), отсутствие кардиальных источников эмболии высокого риска [3, 4]. ESUS чаще возникает у молодых лиц мужского пола с редкой встречаемостью сосудистых факторов риска и характеризуется высокой частотой рецидивов [5, 6].

Одной из причин ESUS является наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ; син. болезнь Рандю–Ослера–Вебера) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором мутации в генах, задействованных во внутриклеточной сигнализации семейства цитокинов трансформирующего фактора роста β (TGF β), приводят к образованию множественных сосудистых дисплазий, проявляющихся острыми и хроническими кровотечениями, артериовенозным шунтированием крови с осложнениями [7]. Болезнь названа в честь авторов первых трех описаний семейных случаев периодических носовых кровотечений со множественными телеангиэктазиями на коже и слизистых оболочках [8–10]; позднее был введен термин «наследственная геморрагическая телеангиэктазия» [11].

Согласно данным литературы, распространенность заболевания оценивается как 1 случай на 5–10 тыс. населения. Эпидемиологическая неопределенность обусловлена

неполной, возраст-зависимой пенетрантностью мутаций. Средний возраст манифестации НГТ – 12 лет, к 21 году клинические проявления заболевания имеются у 90% носителей мутаций [12]. Наиболее высокая распространенность НГТ отмечается среди афро-карибского населения островов Бонайре и Кюрасао [12].

Диагноз наследственной геморрагической телеангиэктазии устанавливается на основании клинических критериев Кюрасао, опубликованных в 2000 г. [13]:

- 1) носовые кровотечения;
- 2) множественные телеангиэктазии губ, ротовой полости, пальцев, ушных раковин, полости носа;
- 3) поражение внутренних органов – телеангиэктазии в желудочно-кишечном тракте, органах дыхания, с кровотечением или без него, артериовенозные мальформации (АВМ) в легких, печени, головном мозге и других органах;
- 4) семейный анамнез (наличие подтвержденной НГТ у родственника первой степени родства).

Диагноз НГТ может быть установлен при наличии любых трех из приведенных критериев. При наличии двух критериев диагноз определяется как вероятный, при наличии одного критерия данное заболевание маловероятно [14]. Критерии Кюрасао обладают низкой чувствительностью у пациентов до 15 лет [15]. Для верификации диагноза НГТ применяется генетическая диагностика. Более 90% пациентов с генетически подтвержденной НГТ соответствуют клиническим критериям Кюрасао к 40 годам [12]. Генетическая диагностика показана молодым пациентам (особенно детям до 15 лет) с отсутствием клинических проявлений заболевания при наличии у родителей НГТ [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Выделяют два типа НГТ. НГТ 1-го типа, вызванный мутациями в гене эндоглина (*ENG*) – мембранного гликопротеина в составе рецепторного комплекса *TGFβ*, диагностируется в 57–61% случаев [17]. Данный тип ассоциирован с ранним развитием носовых кровотечений, легочных и церебральных АВМ [18]. НГТ 2-го типа, вызванный мутациями в гене рецепторной киназы (*ACVRL1*), встречается в 37–43% случаев. Он характеризуется ранним развитием кожных телеангиэктазий и печеночных АВМ [19].

Обнаружены также более редкие виды НГТ-подобных синдромов (около 2% от общего числа случаев), вызванные мутациями в генах *GDF2* и *MADH4*. Все описанные выше гены участвуют в молекулярных путях, ассоциированных

с рецептором суперсемейства белков *TGFβ* (рис. 2). Дефект внутриклеточной *TGFβ*-ассоциированной сигнализации в эндотелиоцитах приводит к нарушению формирования сосудистых стенок. Неправильная организация структуры сосудов в условиях постоянного внутрисосудистого давления сопряжена с расширением венул и артериол с последующим развитием кровотечений и артериовенозных шунтов, деградацией капилляров [12].

Наиболее часто при НГТ встречаются клинические проявления легочных АВМ [21]. Для НГТ характерно наличие множественных, двусторонних легочных АВМ преимущественно в основании легких. Большинство легочных АВМ сохраняют стабильные размеры, однако около 25% из них медленно увеличиваются (на 0,3–2 мм в год) и требуют динамического наблюдения. Ко второму десятилетию жизни происходит клинически значимое увеличение размера мальформаций с повышением объема шунтирующего кровотока, у 15–50% пациентов оно проявляется хронической гипоксией с компенсаторным эритроцитозом [22]. Парадоксальная тромбоэмболия через легочные АВМ приводит к развитию мигренозных головных болей [23] и повторяющихся острых нарушений мозгового кровообращения [24].

Профилактика ИИ у пациентов с НГТ производится в соответствии с обновленными международными рекомендациями по лечению и диагностике НГТ [7]. Всем пациентам с диагнозом вероятной или подтвержденной НГТ рекомендовано проведение диагностики на наличие легочных АВМ, золотым стандартом диагностики является компьютерно-томографическая (КТ) ангиопульмонография. Для хирургического лечения методом выбора является чрескожная катетерная эмболизация питающих сосудов легочной АВМ с помощью специальных спиралей и других устройств. Показанием к эмболизации является диаметр питающей артерии легочной АВМ >2–3 мм, а также любая клинически явная легочная АВМ [7, 25]. При этом во многих исследованиях рекомендуется эмболизация всех ангиографически видимых легочных АВМ во время первоначальной процедуры, так как показано, что церебральные осложнения могут возникать при диаметре питающего сосуда АВМ <2–3 мм [7, 26]. Эмболизация мальформаций существенно снижает риск транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, абсцессов головного мозга, связанных с право-левым

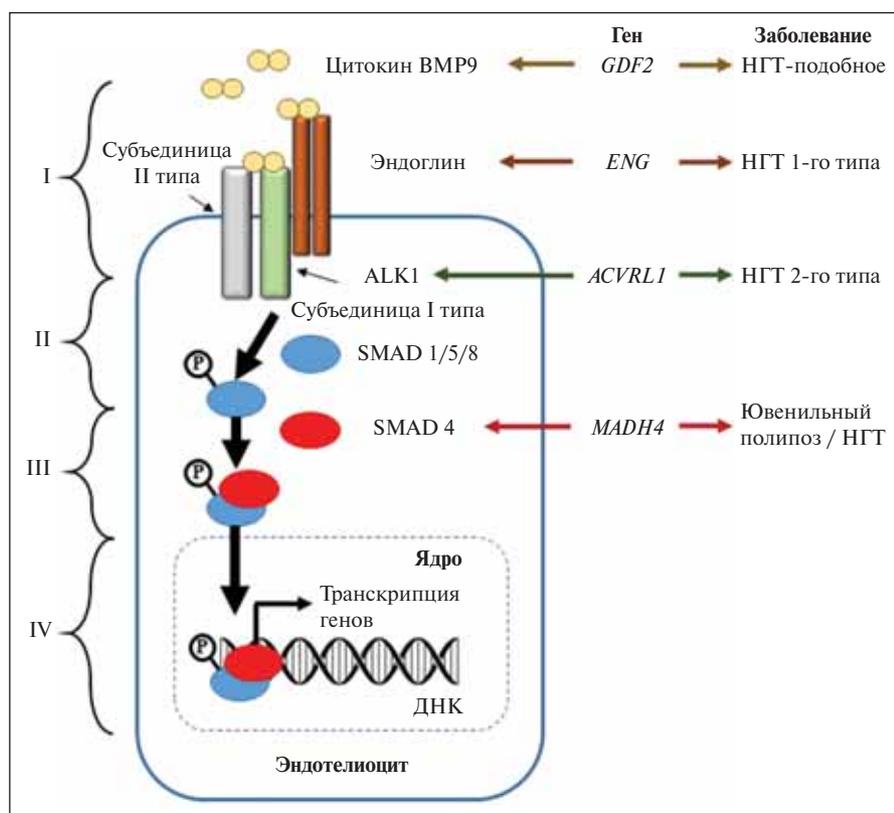


Рис. 2. Схема взаимодействия продуктов генов, ассоциированных с НГТ (НГТ 1-го типа; НГТ 2-го типа; НГТ, сочетанная с ювенильным полипозом; НГТ-подобный синдром), в составе рецепторного комплекса *TGFβ* (адаптировано из [20]).

I – связывание цитокина *BMP9* с рецепторным комплексом белков *TGFβ*;
II – фосфорилирование *SMAD*-белков 1, 5, 8 рецепторной субъединицей I типа;
III – димеризация фосфорилированных *SMAD*-белков 1, 5, 8 с белком *SMAD4*;
IV – регуляция транскрипции генов клеточного деления и роста *SMAD*-димерами в ядре

Fig. 2. Schematic of the interaction of gene products associated with HHT (HHT type 1; HHT type 2; HHT combined with juvenile polyposis; HHT-like syndrome) as part of the *TGF-β* receptor complex (adapted from [20]).

I – Binding of the cytokine *BMP9* to the *TGF-β* receptor complex; *II* – Phosphorylation of the *SMAD* proteins 1, 5, 8 by the type I receptor subunit; *III* – Dimerization of the phosphorylated *SMAD* proteins 1, 5, 8 with the *SMAD4* protein; *IV* – Regulation of the transcription of cell division and growth genes by *SMAD* dimers in the cell nucleus

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

шунтированием крови ($p=0,028$) [27]. Однако, несмотря на проведение эндоваскулярного лечения, может наблюдаться реперфузия АВМ или увеличение в размерах «скрытых» АВМ, в связи с чем рекомендуется повторная КТ-ангиопульмонография в течение 6–12 мес после эмболотерапии, затем каждые 3 года. До и после проведения хирургического лечения в качестве метода профилактики ИИ при наличии легочных АВМ пациентам с НГТ назначается антикоагулянтная терапия (варфарин или новые оральные антикоагулянты) [7].

Ниже представлен клинический случай рецидивирующего ИИ у пациента молодого возраста, у которого диагностика основного заболевания и выяснение его этиологической взаимосвязи с перенесенными ИИ потребовали тщательного обследования на базе специализированного неврологического стационара.

Пациент М., 21 года, поступил в 3-е неврологическое отделение Научного центра неврологии (НЦН) с жалобами на нечеткость речи, выраженную слабость в правых конечностях. Из анамнеза известно, что с дошкольного возраста регулярно (1–2 раза в неделю) беспокоили спонтанные носовые кровотечения. В возрасте 12 лет возникла острая неврологическая симптоматика в виде ограничения левых полей зрения. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен очаг ишемии в правой затылочной области (рис. 3, а), по данным МР-ангиографии – сужение просвета правой задней мозговой артерии. Эхокардиография и анализы крови на факторы свертывания, генетический анализ на тромбофилии не выявили патологических изменений. Причина инсульта установлена не была. Зрение постепенно восстановилось.

С возраста 15 лет дебютировала эпизодическая мигрень со зрительной аурой с частотой 1–2 раза в неделю.

В октябре 2021 г. в возрасте 20 лет во время ночного бодрствования остро развились слабость в правых конечностях, нарушение речи. Был обнаружен родителями, экстренно госпитализирован в стационар по месту жительства. В неврологическом статусе отмечались сенсомоторная афазия, центральный парез мышц лица и языка справа, правосторонняя гемиплегия. На МРТ головного мозга в режиме T2 FLAIR визуализировался обширный очаг ишемии в бассейне левых передней и средней мозговых артерий (рис. 3, б), при ангиографии стено-окклюзирующего поражения интра- и экстракраниальных артерий не выявлено. При диагностическом поиске в стационаре причина ИИ установлена не была. Выписан с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообраще-

ния в бассейне левой передней и средней мозговых артерий неуточненного генеза.

В ноябре 2021 г. поступил в НЦН для восстановительного лечения и уточнения причины повторных ИИ. При сборе анамнеза выяснено, что в возрасте 12 лет у пациента диагностирован синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, в связи с чем проведена криоабляция дополнительных предсердно-желудочковых соединений. Отмечена наследственная отягощенность по носовым кровотечениям со стороны отца. При осмотре на коже верхней части спины выявлена расширенная капиллярная сеть, единичные гемангиомы (рис. 3, д). По данным общего анализа крови – эритроцитоз легкой степени выраженности ($5,3 \cdot 10^{12}/л$).

При повторном ультразвуковом исследовании сердца, экстра-, интракраниальных артерий патологических изменений выявлено не было. При проведении транскраниальной доплерографии (ТКДГ) с эмболотекцией и введением «пузырькового» контраста получен «занавес» из микропузырьковых сигналов в покое (4-я степень шунтирования, согласно Международным критериям Венецианского консенсуса ICC [28]), что указывает на наличие выраженного шунтирующего кровотока справа налево между венозной и артериальной системами. Поиск источника право-левого шунта с помощью

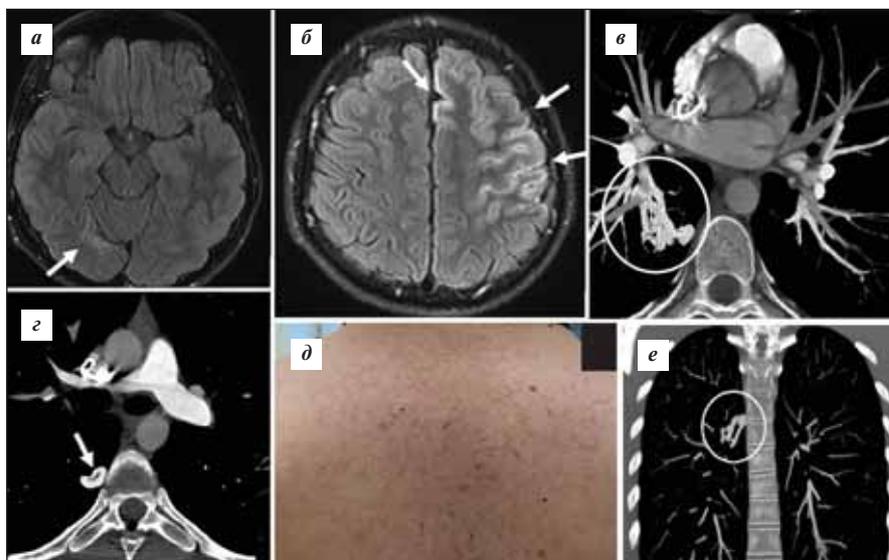


Рис. 3. Данные клинического и инструментального обследования пациента М., 21 года.

а – МРТ головного мозга в возрасте 12 лет: очаг ишемии в правой затылочной доле; **б** – МРТ головного мозга в возрасте 20 лет: новые очаги ишемии в бассейне левой средней мозговой артерии и левой передней мозговой артерии; **в, е** – КТ-ангиопульмонография в возрасте 21 года: легочная артериовенозная мальформация в сегменте S_{V1} правого легкого; **з** – КТ-ангиопульмонография в возрасте 21 года: пристеночный тромб (белая стрелка) в проекции легочной АВМ; **д** – при общем осмотре выявлены сосудистые мальформации (телеангиэктазии) на коже спины **Fig. 3.** Data from a clinical and instrumental examination of patient M., 21 years old. **a** – MRI of the brain at the age of 12 years: ischemic focus in the right occipital lobe; **b** – MRI of the brain at the age of 20 years: new ischemic foci in the region of the left middle cerebral artery and the left anterior cerebral artery; **в, е** – CT angiopulmonography at the age of 21 years: pulmonary arteriovenous malformation in the S_{V1} segment of the right lung; **з** – CT angiopulmonography at the age of 21 years: mural thrombus (white arrow) in the projection of the pulmonary AVM; **д** – general examination revealed vascular malformations (telangiectasias) on the skin of the back

КТ-ангиопульмонографии выявил наличие легочной АВМ сегмента S_{VI} правого легкого (рис. 3 в, е), в которой на фоне патологически извитого контрастированного сосуда определялся участок пониженной плотности (пристеночный тромб; рис. 3, г).

Анамнез носовых кровотечений с раннего возраста, наличие кожных гемангиом и телеангиэктазий, обнаружение легочной АВМ, согласно международным критериям Кюрасао [13], обосновывают постановку диагноза вероятной наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ, болезнь Рандю—Ослера—Вебера) и направления пациента на проведение генетической диагностики. По данным ДНК-секвенирования по методу Сэнгера у пациента выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.704-709del (р.(Thr235_Val236del)), не описанный ранее как патогенный, в гене эндоглина (ENG), что подтвердило достоверность предполагаемого диагноза.

Пациенту проведена консультация торакального хирурга, рекомендовано плановое оперативное лечение легочной АВМ. В качестве вторичной профилактики инсульта до проведения хирургического лечения назначена антикоагулянтная терапия (апиксабан 5 мг в таблетках утром и вечером).

С ноября 2021 г. по март 2022 г. в НЦН проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациента. На фоне восстановительного лечения уменьшились выраженность речевых нарушений и степень пареза, вернулась способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию. При повторной КТ-ангиопульмонографии признаков наличия тромбов в области АВМ не обнаружено.

27 мая 2022 г. в РНХЦ им. акад. Б.В. Петровского выполнена торакоскопическая сублобарная резекция нижней доли правого легкого. При ревизии на периферии сегмента S_{VI} обнаружена АВМ размером 2х2 см. Послеоперационный период протекал без осложнений. При выписке рекомендована антикоагулянтная терапия, динамическая КТ-ангиопульмонография через 3 и 6 мес, далее 1 раз в год в течение 10 лет.

Обсуждение

К настоящему времени НГТ остается поздно выявляемым заболеванием, диагноз которого часто устанавливается после эпизода одного из жизнеугрожающих состояний: нарушения мозгового кровообращения, легочного или желудочно-кишечного кровотечения [25]. Наиболее частое проявление заболевания в неврологической клинической практике — ИИ [24], которые соответствуют критериям ESUS. Поиск источника эмболии у больных с ESUS предполагает проведение ТКДГ с эмболюдетекцией и введением контраста, как первичного скрининг-метода, имеющего высокую чувствительность в диагностике центральных право-левых шунтов кардиальной и некардиальной локализации. Положительный результат исследования указывает на возможность парадоксальной эмболии. Право-левые шунты, ассоциированные с цереброваскулярными заболеваниями, в 90% случаев являются сердечными — к ним относят открытое овальное окно (около 60% сердечных право-левых шунтов, встречается у 20–25% взрослых людей в общей популяции) и дефект межпредсердной перегородки (до 40% сердечных право-левых шунтов) [29]. Оставшиеся 10% право-левых шун-

тов — артериовенозные сообщения некардиальной локализации, к которым относятся легочные АВМ. На их наличие указывает появление «занавеса» из микропузырьков контрастного вещества, выявляемого при ТКДГ «в покое» [30]. Окончательная верификация легочных мальформаций осуществляется на основании спиральной КТ-ангиографии.

В представленном клиническом наблюдении мультидисциплинарный подход и поэтапное исключение возможных причин повторных ИИ позволили заподозрить и в дальнейшем подтвердить с помощью ультразвукового и КТ-исследований парадоксальную эмболию из легочной АВМ. Визуализация тромба в патологически расширенном сосуде послужила подтверждением мнения о том, что именно пристеночное тромбообразование в полости аневризматического мешка становится источником эмболии церебральных артерий.

Совокупность данных общего и семейного анамнеза (носые кровотечения у отца), результатов обследования, соответствующих критериям Кюрасао, стали основанием для постановки клинического диагноза — НГТ (болезнь Рандю—Ослера—Вебера), что в последующем было подтверждено генетически. Интересным стало выявление делеции в гене ENG, не описанной ранее как патогенный вариант (с.704-709del). В базе данных вариантов нуклеотидной последовательности гена ENG (arup.utah.edu) числится 510 вариантов, из которых 79% являются патогенными, чаще всего встречаются делеции.

Заключение

Недостаточная осведомленность врачей разных специальностей о болезни Рандю—Ослера—Вебера, низкая чувствительность критериев Кюрасао у пациентов моложе 15 лет, недостаточное генетическое консультирование семей со случаями НГТ приводят к поздней диагностике и установлению причины рецидивирующих ИИ у лиц молодого возраста. С появлением международных рекомендаций по лечению НГТ, а также развитием малоинвазивных хирургических методов лечения АВМ ранняя диагностика НГТ и генетическая диагностика родственников пациента становятся еще более актуальными.

Ключевыми рекомендациями являются:

- При криптогенном ИИ вероятно эмболического генеза необходимо проведение контрастной ТКДГ с введением «пузырькового» контраста и эмболюдетекцией. При указании на внекардиальный шунтирующий кровоток рекомендована КТ-ангиопульмонография.
- Пациентов с повторными носовыми кровотечениями и телеангиэктазиями кожи и/или слизистых оболочек (вероятный диагноз НГТ по критериям Кюрасао) целесообразно направлять на ДНК-диагностику болезни Рандю—Ослера—Вебера и поиск висцеральных АВМ.
- Пациентам с легочными АВМ должна проводиться профилактика цереброваскулярных осложнений, которая наряду с эндоваскулярным закрытием мальформаций и проведением КТ-ангиопульмонографии в динамике (через 6–12 мес после эмболютерапии, далее — каждые 3 года) включает длительную антитромботическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4-8. [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4-8 (In Russ.)].
2. Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, et al. Juvenile Stroke. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Aug 7;114(31-32):527-34. doi: 10.3238/arztebl.2017.0527
3. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):867-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414. Epub 2017 Mar 6.
4. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 (In Russ.)].
5. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al; Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):903-13. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5. Epub 2015 Jul 27.
6. Putaala J, Nieminen T, Naaraniemi E, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern – a common phenotype with high early recurrence risk. *Ann Med*. 2015;47(5):406-13. doi: 10.3109/07853890.2015.1057612. Epub 2015 Aug 4.
7. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 15;173(12):989-1001. doi: 10.7326/M20-1443. Epub 2020 Sep 8.
8. Rendu M. Epistaxis repetes chez unsujet porteur de petits angiomes cutaneset muqueux. *Bulletins et Memoires de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris*. 1886;13:731-3 (In French).
9. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Med J*. 1901;12:333.
10. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907;170:160-2.
11. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhages. *Bull John Hopkins Hospital*. 1909;20:63-73.
12. Macri A, Wilson AM, Shafaat O, Sharma S. Osler-Weber-Rendu disease (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>
13. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000 Mar 6;91(1):66-7. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p
14. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al; HHT Foundation International – Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011 Feb;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013. Epub 2009 Jun 23.
15. Pahl KS, Choudhury A, Wusik K, et al. Applicability of the CuraHao Criteria for the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the Pediatric Population. *J Pediatr*. 2018 Jun;197:207-13. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.079. Epub 2018 Apr 11.
16. Morgan T, McDonald J, Anderson C, et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):E12. doi: 10.1542/peds.109.1.e12
17. Schoonderwoerd MJA, Goumans MTH, Hawinkels LJAC. Endoglin: Beyond the Endothelium. *Biomolecules*. 2020 Feb 12;10(2):289. doi: 10.3390/biom10020289
18. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet*. 2003 Aug;40(8):585-90. doi: 10.1136/jmg.40.8.585
19. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markowitz B, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 1;140(5):463-70. doi: 10.1002/ajmg.a.31101
20. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015 Jan 26;6:1. doi: 10.3389/fgene.2015.00001
21. Halpern M, Turner AF, Citron BP. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. An angiographic study of abdominal visceral angiodysplasias associated with gastrointestinal hemorrhage. *Radiology*. 1968 Jun;90(6):1143-9. doi: 10.1148/90.6.1143
22. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration*. 2017;94(4):315-30. doi: 10.1159/000479632. Epub 2017 Aug 30.
23. White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology*. 1988 Dec;169(3):663-9. doi: 10.1148/radiology.169.3.3186989
24. Белопасова АВ, Добрынина ЛА, Калашникова ЛА и др. Легочный артериовенозный шунт – редкая причина рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):107-13. doi: 10.17116/jnevro2020120091107 [Belopasova AV, Dobrynina LA, Kalashnikova LA, et al. Pulmonary arteriovenous shunt – a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):107-13. doi: 10.17116/jnevro2020120091107 (In Russ.)].
25. Байдарова МД, Тупикин КА, Андрейцева ОИ. Наследственная телеангиэктазия: современные проблемы диагностики и тактики хирургического лечения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2016;(4):36-43. doi: 10.17116/dokgastro20165436-43 [Baydarova MD, Tupikin KA, Andreytseva OI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: the topical problems of diagnostics and surgical treatment. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2016;5(4):36-43. doi: 10.17116/dokgastro20165436-43 (In Russ.)].
26. Кулеш АА, Демин ДА, Белопасова АВ и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 [Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 (In Russ.)].
27. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2008 Mar;63(3):259-66. doi: 10.1136/thx.2007.087452. Epub 2007 Nov 2.
28. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Nov-Dec;10(6):490-6. doi: 10.1159/000016119
29. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac

Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Aug;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015

30. Четчин АО, Каршиева АР, Кравченко МА и др. Легочный артерио-венозный шунт как причина

парадоксальной церебральной эмболии: возможности ультразвуковой диагностики. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019;38(3):162-4. doi: 10.17816/rmmar26170 [Chechetkin AO, Karshieva AR,

Kravchenko MA, et al. Pulmonary arteriovenous shunt as a cause of paradoxical cerebral embolism: possibilities of ultrasound diagnostics. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2019;38(3):162-4. doi: 10.17816/rmmar26170 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.07.2023/28.10.2023/30.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белопасова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Шлапакова П.С. <https://orcid.org/0009-0002-4181-7730>

Добрынина Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Кадыков А.С. <https://orcid.org/0000-0001-7491-7215>

Уважаемые читатели!

В №5 за 2023 г. в статье Горбуновой А.П., Рукавишников Г.В., Касьянова Е.Д., Мазо Г.Э. «Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств» (с. 72) нами допущена досадная ошибка – неверно указан адрес ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург). Правильный адрес – Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3.

Приносим извинения авторам статьи и читателям журнала.