

Клинический случай повторных инфарктов головного мозга у пациента молодого возраста с болезнью Рандю-Ослера-Вебера

1 – ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск, 2 – ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск

Linnik O.V., Sidorovich E.K., Likhachev S.A., Chernukha T.N., Linnik Yu.I., Shevchenko N.S.

A case report of recurrent acute ischemic strokes in a young patient with Rendu-Osler-Weber disease

Резюме

Болезнь Рандю-Ослера-Вебера или наследственная геморрагическая телеангиэктазия представляет собой редкое наследственное заболевание сосудистой системы, характеризующееся развитием множественных телеангиэктазий кожи и слизистых оболочек, а также геморрагическим синдромом различной локализации. Мы представляем клинический разбор случая развития повторных инфарктов головного мозга у молодого пациента с болезнью Рандю-Ослера-Вебера. В первой части публикации приводятся литературные данные о частоте встречаемости, этиологии, патогенезе, особенностях клинических проявлений наследственной геморрагической телеангиэктазии, современных методах диагностики и лечения. Во второй части продемонстрирован редкий случай развития повторных инфарктов головного мозга у молодого пациента с болезнью Рандю-Ослера-Вебера, причиной которых явилась парадоксальная эмболия из легочной артериовенозной мальформации, обнаруженной у пациента при проведении КТ-ангиографии сосудов легких. Представлены данные анамнеза жизни и заболевания пациента, описание объективного и неврологического статуса, результаты лабораторных и инструментальных методов обследований. Пациенту было рекомендована ангиопульмонография, в ходе которой легочная артериовенозная мальформация была успешно эмболизирована. Данный случай указывает на необходимость тщательного обследования и наблюдения за пациентами с наследственной геморрагической телеангиэктазией. В целях раннего выявления сосудистых мальформаций у пациентов с болезнью Рандю-Ослера-Вебера и своевременного назначения терапии для предотвращения возможных серьезных цереброваскулярных осложнений рекомендовано выполнение КТ-ангиографии легких.

Ключевые слова: болезнь Рандю-Ослера-Вебера, легочная артериовенозная мальформация, инфаркт мозга, клинический случай, эмболотерапия

Summary

Rendu-Osler-Weber disease is a rare inherited disease of the vasculature, characterized by the development of multiple telangiectasias of the skin and mucous membranes, as well as hemorrhagic syndrome of various localization. We present a case report of recurrent acute ischemic strokes in a young patient with Rendu-Osler-Weber disease. In the first part of the article, literature data on the incidence, etiology, pathogenesis, features of clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia, modern methods of diagnosis and treatment are presented. In the second part of the article, a rare case of recurrent acute ischemic strokes in a young patient with Rendu-Osler-Weber disease, caused by a paradoxical embolism due to pulmonary arteriovenous malformation was demonstrated. The chest CT detected a pulmonary arteriovenous malformation. The data of medical, including anamnesis, a description of the objective and neurological status, the results of laboratory and instrumental methods of examination are presented. The patient was recommended angiopulmonography, during which the pulmonary arteriovenous malformation was successfully embolized. This case indicates the need for targeted examination and monitoring of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. For the purpose of early detection of vascular malformations in patients with Rendu-Osler-Weber disease and the timely administration of therapy to prevent possible serious cerebrovascular complications, we recommend performing the chest CT.

Key words: Rendu-Osler-Weber disease, pulmonary arteriovenous malformation, stroke, clinical case, embolotherapy

Введение

Болезнь Рандю-Ослера-Вебера, наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) представляет собой редкое наследственное заболевание сосудистой системы, характеризующееся развитием множественных телеангиэктазий кожи и слизистых оболочек, а также геморрагическим синдромом различной локализации [1]. Синонимами данной патологии также являются генерализованный ангиоматоз, геморрагический семейный ангиоматоз, семейная геморрагическая телеангиэктазия. Заболевание наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, что подтверждено в 87% случаев. Отсутствие указаний на наследственный характер заболевания может быть связано со спонтанными случаями [2].

В последнее десятилетие установлена связь заболевания с хромосомными изменениями. К настоящему времени описаны четыре генетические формы данного заболевания. При первом варианте (НГТ-1) имеется мутация гена эндоглина (ENG). Отмечено, что этот ген располагается на длинном плече хромосомы 9. Второй вариант (НГТ-2) вызван мутацией гена ACVRL 1, который располагается на хромосоме 12 и кодирует рецептор клеточной поверхности (activin receptor-like kinase 1). Мутации генов эндоглина и ACVRL 1 приводят к снижению концентрации рецепторов на поверхности эндотелия сосудов [3, 4]. Недавно доказано существование третьего варианта (НГТ-3), связанного с геном, расположенным на хромосоме 5 [5]. Четвертый вариант – редкая форма, сходная с ювенильным полипозом, вызывается мутацией в гене SMAD4, который располагается на хромосоме 18 [6]. Механизм реализации различных генетических дефектов при болезни Рандю-Ослера-Вебера окончательно не выяснен. С позиции патофизиологии, вероятно, развиваются первичные нарушения ангиогенеза в связи с патологией фактора роста, что отрицательно влияет на процесс развития соединительной ткани и продукции матрикса, функциональной и анатомической целостности сосудов.

При НГТ наблюдается ангиоматозный тип кровоточивости с вторичным нарушением адгезивно-агрегационных функций тромбоцитов. Основными признаками кровоточивости ангиоматозного типа служат анатомическая перестройка сосудов, недостаточное развитие субэндотелиального каркаса мелких сосудов, неполноценность эндотелия на отдельных участках сосудистого русла, очаговые истончения стенки микрососудов, расширение их просвета, дефицит коллагена и др. Подтверждением вторичного характера функциональной неполноценности тромбоцитов считают отсутствие клинических проявлений микроциркуляторного типа кровоточивости. Также нельзя исключить роль активации внутрисосудистого фибринолиза в зоне телеангиэктазий [7].

НГТ не считается распространенным заболеванием, однако встречается практически во всех странах мира, среди многих этнических и расовых групп населения. Частота встречаемости данной патологии оценивается как 1 случай на 5000-9000 населения, при этом заболеваемость не зависит от пола [8]. Манифестация заболевания может

начаться в любом возрасте, однако имеется корреляционная зависимость между клиническими проявлениями и возрастом пациентов [9].

Классической клинической картиной НГТ являются семейный характер телеангиэктазий и наличие носовых кровотечений и характерных поражений, состоящих из расширенного сосуда на поверхности кожи или слизистых оболочек, а также висцеральные сосудистые аномалии (ангиомы, артериовенозные мальформации в легких, печени, головном мозге и т.д.). К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся: носовые кровотечения, которые возникают спонтанно или после небольшой механической травмы – 90%; кожные телеангиэктазии – 80%; вовлечение дыхательной системы (артериовенозные мальформации) – 15-50%; поражение печени – 32-84%; желудочно-кишечные кровотечения – 15-30%; поражение центральной нервной системы (артериовенозные мальформации, артериовенозные фистулы, каверномы) – 10-20% [10-13].

У большинства пациентов встречаются сосудистые изменения типа телеангиэктазий, располагающиеся в различных отделах кожных покровов и слизистых оболочек. Их можно обнаружить в области лица, крыльев носа, на коже волосистой части головы, на туловище, кончиках пальцев рук, в подногтевом ложе, на губах, языке, деснах. Практически у всех пациентов с развернутой фазой заболевания их можно обнаружить в области слизистой оболочки носа (чаще – в области перегородки, в зоне Киссельбаха). Телеангиэктазии выступают над кожными покровами, имеют овальную, звездчатую форму, бледнеют при надавливании на них. Они множественны, их число увеличивается с возрастом, одной из характерных их черт является кровоточивость [7].

Чаще всего начальным клиническим проявлением заболевания являются рецидивирующие носовые кровотечения. С возрастом имеется тенденция к учащению геморрагий. Они могут быть чрезвычайно упорными, продолжаться в течение нескольких дней и недель. Тяжелые массивные носовые кровотечения при болезни Рандю-Ослера-Вебера являются опасными для жизни этих пациентов [2, 7]. Нередко кровотечения могут отмечаться из телеангиэктазий любой другой локализации: бронхолегочной, желудочно-кишечной, из мочевых путей и т.д. [14, 15].

Сосудистые изменения внутренних органов в виде телеангиэктазий, аневризм, артериовенозных шунтов обнаруживают в легких, печени, головном мозге и других внутренних органах. Легочные артериовенозные мальформации (АВМ) выявляются у 15-50 % пациентов с болезнью Рандю-Ослера-Вебера. Клинически они могут протекать бессимптомно в случае шунтирования через них менее 25% венозной крови. Более крупные АВМ могут манифестировать резким снижением толерантности к физическим нагрузкам, дыхательной недостаточностью, вторичной полицитемией и даже легочным кровотечением. Следует отметить, что сосудистые мальформации в легких могут осложняться не только дыхательной недостаточностью, но и рядом неврологических последствий,

таких как абсцессы головного мозга, транзиторные ишемические атаки, инфаркты мозга [16, 17].

Сосудистые мальформации печени встречаются у 32-84% пациентов с болезнью Рандю-Ослера-Вебера, при этом только у 8% они имеют клинические проявления. При поражении печени, вследствие сброса крови из печеночных артерий через артериовенозные шунты в бассейн портальной вены, формируется портальная гипертензия и возможно развитие цирроза печени [1, 13].

Врожденные изменения церебральных сосудов обнаруживаются у 10-20% пациентов с НГТ [11, 12]. Они могут проявляться в виде телеангиэктазий, аневризм, кавернозных ангиом, клинически не проявлять себя или вызывать головные боли, эпилептиформные приступы, ишемию окружающих тканей вследствие синдрома обкрадывания [7].

Диагноз наследственной геморрагической телеангиэктазии устанавливается на основании диагностических критериев Сигаçао, разработанных в 2000 г. К ним относятся:

- спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения;
- телеангиэктазии с характерным месторасположением (губы, ротовая полость, нос, пальцы);
- поражение внутренних органов: сосудистые мальформации в легких, печени, головном и спинном мозге, желудочно-кишечном тракте;
- семейный анамнез: заболевание у близкого родственника.

Данные диагностические признаки позволяют определить диагноз как «достоверный» при наличии трех и более критериев, «вероятный» – наличие двух критериев, «сомнительный» – при наличии одного критерия из выше перечисленных [18].

Инфаркты головного мозга являются серьезным осложнением, возникающим у 10-19% пациентов с болезнью Рандю-Ослера-Вебера [9]. Основным механизмом развития поражений центральной нервной системы в данном случае является парадоксальная эмболия из легочных АВМ [19]. Известно, что легочные капилляры в физиологических условиях действуют как фильтр для венозной крови. При наличии артериовенозных шунтов мелкие тромбы и эмболы, минуя фильтрующий барьер, с током крови могут попадать в головной мозг и вызывать преходящие нарушения мозгового кровообращения, инфаркты мозга, абсцессы [17, 20]. Иногда поражение центральной нервной системы может быть первым клиническим симптомом у пациентов с легочными АВМ.

Клиническое наблюдение

В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение пациента с установленным в детстве диагнозом болезни Рандю-Ослера-Вебера, у которого в молодом возрасте развились повторные инфаркты головного мозга.

Пациент Ш., 31 год, 08.06.2017 поступил в неврологическое отделение №3 Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) неврологии и нейрохирургии

с жалобами на выпадение поля зрения слева, частые носовые кровотечения. Из анамнеза известно, что пациент состоял на диспансерном учете у гематолога с диагнозом наследственной геморрагической телеангиэктазии. Из семейного анамнеза: у родных матери и бабушки по материнской линии также был верифицирован диагноз НГТ. У нашего пациента заболевание манифестировало рецидивирующими носовыми кровотечениями и появлением телеангиэктазий на кожных покровах крыльев носа, щек, кончиков пальцев в возрасте 25 лет. За последние 2 года носовые кровотечения участились, в результате чего развилась железодефицитная анемия.

21.10.2017 утром у пациента остро развились головокружение, шаткость, выпадение поля зрения слева, тошнота, рвота. Сознание не терял. Пациент Ш. был экстренно госпитализирован в отделение для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения с подозрением на инфаркт головного мозга. При выполнении компьютерной томографии (КТ), а затем и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагноз был подтвержден. Согласно описанию МР-протокола, на уровне медиобазальных отделов правой затылочной доли, с частичным распространением на височную долю, визуализировался диффузный участок, с вовлечением кортикального слоя, в виде повышенного сигнала на T2 сканах, сниженного на T1, с ограничением диффузии, размерами 45x28x27 мм. Участок с аналогичными характеристиками дифференцировался на уровне левой гемисферы, червя мозжечка, до 58x47x37 мм, приводящий к дислокации и компрессии 4 желудочка. Заключение: МР-признаки остро-подострого нарушения мозгового кровообращения на уровне правого полушария головного мозга, левой гемисферы мозжечка. С целью исключения сосудистых мальформаций головного мозга проводилась КТ-ангиография головного мозга, которая не выявила значимых изменений. При выполнении рентгенографии органов грудной клетки и эхокардиографии патологии выявлено не было. На фоне лечения состояние пациента улучшилось: регрессировали координаторные нарушения, левосторонняя гомонимная гемианопсия сохранялась.

В феврале 2018 года пациент отметил преходящую слабость в левой ноге в течение нескольких минут. За медицинской помощью тогда не обращался.

11.05.2018 остро развилось нарушение речи по типу моторной афазии, которое, со слов пациента, регрессировало в течение 2 суток. 18.05.2017 пациент самостоятельно выполнил МРТ головного мозга, которая выявила картину остро-подострого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в медиальных отделах левой лобной доли, а также наличие кистозно-глиозных, постишемических изменений в мозжечке и затылочной доле справа. 18.05.2018 пациент был повторно госпитализирован в отделение для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, где проходил лечение в течение 10 суток. Был установлен диагноз: Повторный инфаркт мозга в левом каротидном бассейне от 11.05.2018 с восстановимым неврологическим дефици-

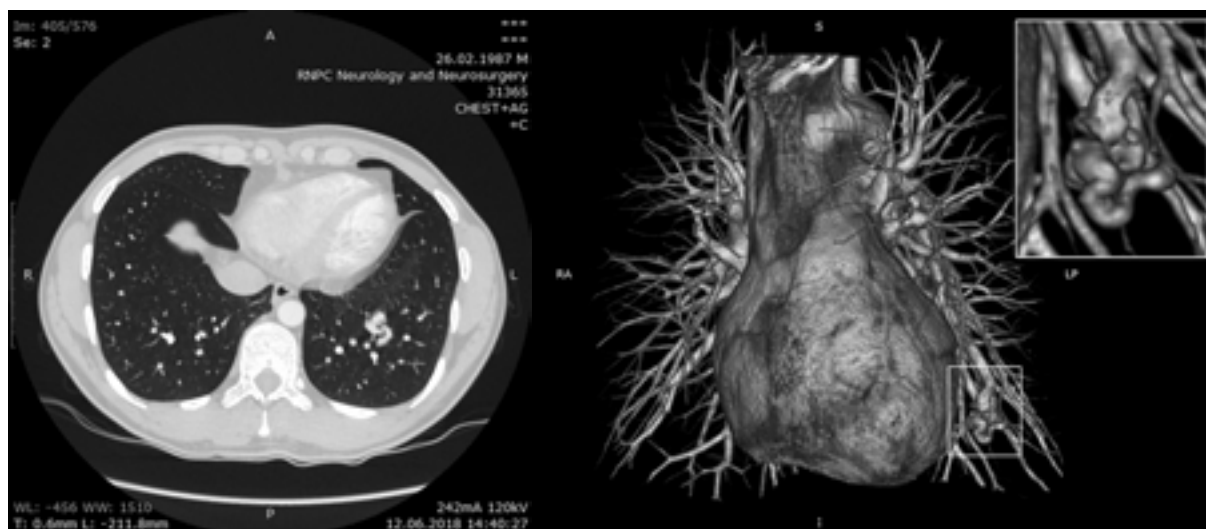


Рисунок 1. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием у пациента с АВМ нижней доли левого легкого: А – аксиальный срез; Б – 3D-реконструкция сосудов органов грудной клетки

том. Неопределенный подтип. Поздний восстановительный период инфаркта мозга в ВББА (21.10.2017), с правосторонней пирамидной недостаточностью.

В анамнезе жизни: пациент развивался соответственно возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез: у родных матери и бабушки по материнской линии также был верифицирован диагноз болезни Рандю-Ослера-Вебера.

При объективном обследовании состояние пациента удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. На коже лица, губ, концевых фаланг пальцев кистей обнаружены единичные мелкие телеангиэктазии, которые бледнеют при надавливании. Температура тела – 36,5 С □. При аускультации легких – дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 110/70 мм.рт.ст. ЧСС – 74 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно и перкуторно не увеличена.

Неврологический статус: ориентирован верно. Контакт доступен. Память и критика сохранены. Интеллект соответствует возрасту и образованию. Черепные нервы: зрачки равновеликие, реакция зрачков на свет и конвергенцию сохранены, левосторонняя гемианопсия, глазодвигательных нарушений, нистагма не выявлено. Носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Мягкое небо фонировано, глоточный рефлекс живой. Нарушений речи, глотания не выявлено. Сила в конечностях достаточная. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей равновеликие, живые. Брюшные, подошвенные рефлексы равновеликие, живые. Патологических стопных знаков нет. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. Координаторные пробы выполняются удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных знаков нет.

Руководствуясь международными рекомендациями по диагностике и лечению НГТ [26], с целью исключе-

ния сосудистых мальформаций в легких, было принято решение выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием. При проведении исследования были выявлены признаки АВМ в нижней доле левого легкого размерами ~ 29x20 мм. Аксиальный срез КТ органов грудной клетки и 3D-реконструкция сосудов данной области представлены на рисунке 1.

В ходе проведения дальнейшего диагностического поиска были исключены другие факторы риска развития инфарктов мозга.

ЭКГ: ритм синусовый, регулярный. ЧСС 59 в минуту. Частичная блокада правой ножки пучка Гиса.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: основной ритм – синусовый с частичной блокадой правой ножки пучка Гиса. Наджелудочковая эктопическая активность состояла из 2 одиночных экстрасистол.

Эхокардиография: камеры сердца не расширены. Признаков легочной гипертензии нет. Пропалс митрального клапана I степени (3,5 мм), регургитации нет. Регургитация клапана легочной артерии I степени. Регургитация трикуспидального клапана I степени. Сократительная способность миокарда левого желудочка в покое не нарушена: фракция выброса – 65%. Добавочная поперечная хорда в средней трети левого желудочка.

УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия. Добавочная доля селезенки.

Дуплексное сканирование с цветовой и спектральной доплерографией брахиоцефальных артерий и вен; ТКДС: деформация правой позвоночной артерии в сегменте V2, уровень C3-C4 с локальным гемодинамическим сдвигом. Снижение линейной скорости кровотока по левой средней мозговой артерии.

Общий анализ крови: эритроциты – 5,81x10¹²/л, гемоглобин – 118 г/л, гематокрит – 41,8%, тромбоциты – 202x10⁹/л, СОЭ – 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 78,5 г/л, общий билирубин – 8,8 мкмоль/л, прямой билирубин

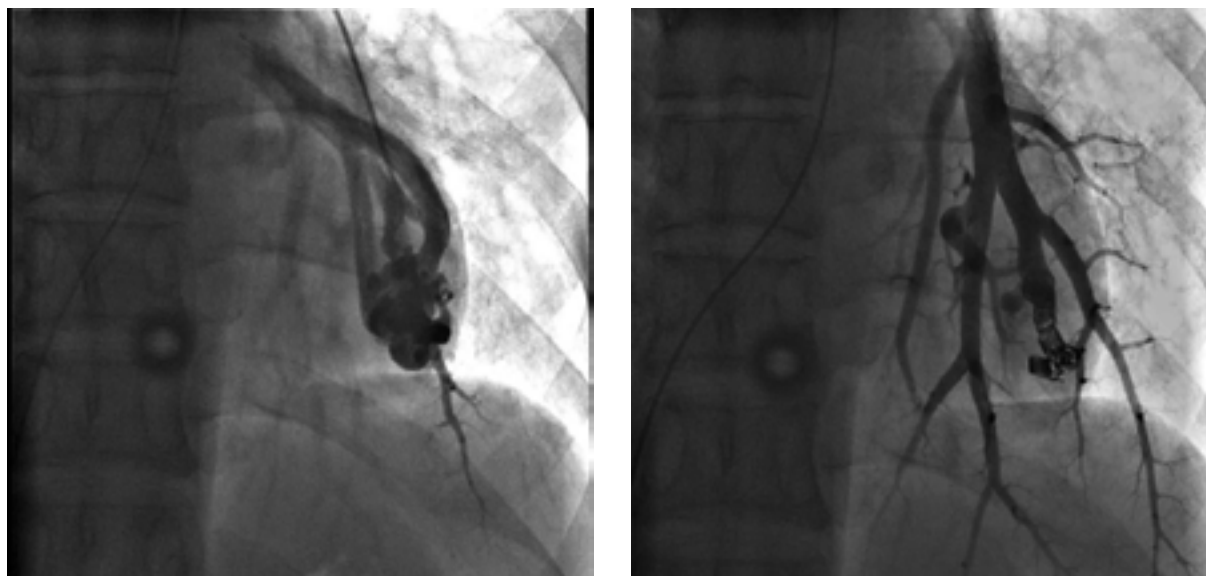


Рисунок 2. Ангиопульмонография с контрастированием нижней ветви левой легочной артерии: А – легочная артериовенозная сосудистая мальформация до проведения эндоваскулярной эмболизации; Б – результат эмболизации питающей мальформацию артерии

– 1,3 мкмоль/л, непрямой билирубин – 7,5 мкмоль/л, железо – 33,3 мкмоль/л, АСЛО – 117,1 МЕ/мл, СРБ – 0,94 мг/л, ревматоидный фактор – 6,6 МЕ/мл.

Коагулограмма: без патологии.

Общий анализ мочи: без патологии.

Анализ крови на антифосфолипидный синдром: отрицательный.

Анализ крови на антитромбин III: 122 % (норма 83-128).

Анализ крови на протеин С: 121,16 % (норма 70-140); протеин S – 87,35 % (норма (74,1-146,1).

Консультация терапевта: наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера-Вебера). Частые носовые кровотечения. Железодефицитная анемия легкой степени.

Офтальмолог: Поле зрения: кинетика – OD выпадение носовой половины поля зрения с сохранением центральных 10-20 градусов, OS выпадение височной половины поля зрения с сохранением центральных 10-20 градусов, сужение 10 градусов с носовой, ниже-носовой стороны. Заключение: левосторонняя гомонимная гемианопсия.

Консультация торакального хирурга: рекомендована ангиопульмонография с целью определения калибров сообщающихся патологических сосудов и определения возможности постановки эндоваскулярного окклюдера в патологическое сообщение.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза жизни, наследственного анамнеза, течения заболевания, данных объективного и неврологического статуса, результатов инструментальных и лабораторных методов исследований нами был установлен клинический диагноз: Повторный инфаркт мозга в левом каротидном бассейне от 11.05.2018, с преходящими афатическими нарушениями, ранний восстановительный период. Множественные инфаркты мозга в ВББА (21.10.2017) в правой

затылочной доле и левом полушарии мозжечка, эмболического генеза из артериовенозной мальформации нижней доли левого легкого, с левосторонней гомонимной гемианопсией, поздний восстановительный период. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера-Вебера). Железодефицитная анемия легкой степени. Частые носовые кровотечения.

В результате выполнения в условиях Республиканского научно-практического центра детской хирургии ангиопульмонографии 26.06.2018 г. в левом легком пациента была визуализирована внутрилегочная артериовенозная сосудистая мальформация. Доступом через правую бедренную вену под контролем рентгеноскопии была произведена селективная катетеризация питающей мальформацию артерии, диаметр которой составил около 4,5-4,7 мм, с последующей имплантацией в нее четырех спиралей для эмболизации СООКТМ размером 5×5 мм. Итогом проведенных манипуляций явилась полная эмболизация внутрилегочной артериовенозной сосудистой мальформации. Результаты эмболизации представлены на рисунке 2.

Заключение

Поражение центральной нервной системы при НГТ может быть первичным, когда в головном и спинном мозге обнаруживаются сосудистые мальформации, и вторичным, когда вследствие парадоксальной эмболии из легочных АВМ развиваются транзиторные ишемические атаки, инфаркты, абсцессы головного мозга [21].

Инфаркты мозга являются частым осложнением НГТ и развиваются у 30% пациентов с легочными АВМ [22, 23]. Важно отметить, что легочные сосудистые аномалии прогрессируют с возрастом и при естественном течении порока прогноз заболевания обычно неблагоприятный, особенно при сочетании с НГТ [24, 25]. Компьютерная томография является высокоточным ме-

тодом диагностики АВМ, поскольку позволяет оценить ангиоархитектонику сосудов. Данный метод рекомендуют использовать в качестве скрининга в случае болезни Рандю-Ослера-Вебера [26]. Основным методом лечения является хирургическая резекция сосудистой аномалии или ее эмболизация [27]. Оптимальным считается эмболизация питающего сосуда артериовенозной аномалии, сопровождающаяся значительно меньшей частотой осложнений. В качестве эмболизирующего материала используют различного типа спирали и окклюзирующие устройства [28].

Согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению НГТ, выбор легочной АВМ для эмболизации основывается на диаметре питающей артерии. Обычно он составляет 3 мм или более, хотя возможна и эмболизация АВМ с диаметром питающей артерии менее 3 мм. Описаны случаи развития парадоксальной эмболии из легочных АВМ, где диаметр питающей артерии составлял менее 3 мм [29].

Пациентам после эмболизации легочных АВМ рекомендовано долгосрочное наблюдение, заключающееся в проведении контрольной КТ-ангиографии легких через 6-12 месяцев, затем □ каждые 3 года, с целью своевременного выявления новых АВМ, а также с целью исключения реканализации эмболизированных АВМ [30].

Таким образом, наше клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай развития цереброваскулярных осложнений у молодого пациента с болезнью Рандю-Ослера-Вебера, причиной которых явилась обнаруженная при проведении КТ-ангиографии органов грудной клетки легочная АВМ. Данный случай указывает на необходимость тщательного обследования и наблюдения

за пациентами с НГТ. В целях раннего выявления сосудистых мальформаций у пациентов с НГТ и своевременно назначения терапии для предотвращения возможных серьезных цереброваскулярных осложнений мы рекомендуем обязательное выполнение КТ-ангиографии легких в качестве скринингового метода. ■

Линник Ольга Вячеславовна (Linnik Olga Vyacheslavovna) – врач-невролог неврологического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Республика Беларусь, 220114, г. Минск, **Сидорович Эмилия Константиновна** (Sidorovich Emiliya Konstantinovna) – д.м.н., ведущий научный сотрудник неврологического отдела ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», **Лихачев Сергей Алексеевич** (Likhachev Sergey Alekseevich) – д.м.н., проф., заведующий неврологическим отделом ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», **Чернуха Татьяна Николаевна** (Chernukha Tatyana Nikolaevna) – к.м.н., заведующая неврологическим отделением ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», **Линник Юрий Иванович** (Linnik Yuriy Ivanovich) – врач-кардиохирург, заведующий отделом детской кардиохирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», **Шевченко Николай Сергеевич** (Shevchenko Nikolay Sergeevich) – врач-рентгенэндоваскулярный хирург рентгеноперационной ГУ «Республиканский научно-практический центр детской. Автор, ответственный за переписку — Линник Ольга Вячеславовна, тел. +37529-765-26-73, oljalinnik@mail.ru

Литература:

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М: Ньюдиамед; 2005.
2. Ливановский Ю.А., Антонова М.А. Особенности клинического течения наследственной геморрагической телеангиэктазии. Трудный пациент. 2007; 4 (5): 7-11.
3. McAllister K.A., Grogg K.M., Johnson D.W., Gallione C.J., Baldwin M.A., Jackson C.E. et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nat. Genet. 1994; 8: 345-351.
4. Johnson D.W., Berg J.N., Gallione C.J., McAllister K.A., Warner J.P., Helmbold E.A. et al. A second locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. Genome Res. 1995; 5: 21-8.
5. Fontalba A., Fernandez-Luna J.L., Zarrabeitia R., Recio-Poveda L., Albinana V., Ojeda-Fernandez M.L. et al. Copy number variations in endoglin locus: mapping of large deletions in Spanish families with hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. BMC Med. Genet. 2013; 14: 121.
6. Gallione C., Aylsworth A.S., Beis J., Berk T., Bernhardt B., Clark R.D. et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 2010; 152a: 333-9.
7. Ливановский Ю.А., Тушикина Н.В. Болезнь Рандю-Ослера. В кн.: Справочник поликлинического врача. 2009; 8: 3-9.
8. Donaldson J.W., McKeever T.M., Hall I.P., Hubbard R.B., Fogarty A.W. The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. Thorax. 2014; 69: 161-7.
9. Cottin V., Dupuis-Girod S., Lesca G. et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). Respiration. 2007; 74: 361-78.
10. Shovlin C.L., Chamali B., Santhirapala V., Livesey J.A., Angus G., Manning R. et al. Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. PLoS One. 2014; 9 (2): e88812.
11. Nishida T., Faughnan M.E., Krings T., Chakinala M.,

- Gossage J.R., Young W.L. et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: gene-phenotype correlations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158a: 2829-2834.
12. Woodall M.N., McGettigan M., Figueroa R., Gossage J.R., Alleyne C.H., Jr. Cerebral vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Neurosurg.* 2014; 120: 87-92.
 13. Memeo M., Stabile Ianora A.A., Scardapane A. et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT findings. *Abdom. Imaging.* 2004; 29: 211-20.
 14. Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Полищук Л.А., Котов В.С., Волкова Я.Ю. Болезнь Ослера-Рандю-Вебера. *Трудный пациент.* 2008; 6 (9): 22-24.
 15. Pau H., Carney A.S., Murty G.E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): otorhinolaryngological manifestations. *Clin. Otolaryngol.* 2001; 26 (2): 93-98.
 16. Gossage J.R., Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 643-661.
 17. Manawadu D., Vethanayagam D., Ahmed S.N. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: transient ischemic attacks. *CMAJ.* 2009; 180: 836-837.
 18. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am. J. Med. Genet.* 2000; 91: 66-67.
 19. Cottin V., Plauchu H., Bayle J.Y., Barthelet M., Revel D., Cordier J.F. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 994-1000.
 20. Жаркова М.С., Лапицин А.В., Герман Е.Н., Маевская М.В., Соколина И.А., Ивашкин В.Т. Сосудистые мальформации легких и печени у больного с наследственной геморрагической телеангиэктазией. *РЖГТК.* 2011; 2: 62-68.
 21. Brinjikji W., Iyer V.N., Sorenson T., Lanzino G. Cerebrovascular manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2015; 46 (11): 3329-3337.
 22. Angriman F., Ferreyro B.L., Wainstein E.J., Serra M.M. Pulmonary arteriovenous malformations and embolic complications in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50: 301-304.
 23. Shovlin C.L., Jackson J.E., Bamford K.B., Jenkins I.H., Benjamin A.R., Ramadan H. 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: 259-266.
 24. Vase P.M., Arendrup H. Pulmonary arteriovenous fistulas in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Med. Scand.* 1985; 218: 105-9.
 25. Dines D.E., Arms R.A., Bernatz P.E. et al. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin. Proc.* 1974; 49: 460-5.
 26. Remy J., Remy-Jardin M., Wattinne L. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: evaluations with CT of the chest before and after treatment. *Radiology.* 1992; 182: 809-16.
 27. Fraga J.C., Favero E., Contelli F. et al. Surgical treatment of congenital pulmonary arteriovenous fistula in children. *Pediatr. Surg.* 2008; 43: 1365-7.
 28. White R.I., Pollak J.S., Wirth J.A. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 1996; 7: 787-804.
 29. Ribeiro E., Cogež J., Babin E., Viader F., Defer G. Stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. New evidence for repeated screening and early treatment of pulmonary vascular malformations: two case reports. *BMC Neurol.* 2011; 11: 84.
 30. Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G., Geisthoff U.W., McDonald J., Proctor D.D. et al. HHT Foundation International - Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Med. Genet.* 2011; 48: 73-87.