

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ НА ФОНЕ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Белопасова А.В.¹, Кулеш А.А.^{2,3}, Мехряков С.А.³, Сыромятникова Л.И.^{2,3}, Чечеткин А.О.¹, Каршиева А.Р.¹, Добрынина Л.А.¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

³Городская клиническая больница № 4, Пермь, Россия

Резюме

Легочная артериовенозная мальформация (ЛАВМ) рассматривается в качестве редкой причины ишемического инсульта у пациентов молодого возраста. Представлена серия из 5 клинических случаев ЛАВМ-ассоциированного ишемического инсульта. Обсуждается патогенез заболевания, клиническая картина, подходы к диагностике и вторичной профилактике. Подробно описаны клинические случаи ишемического инсульта у пациентки 32 лет со спорадической ЛАВМ, которой выполнена эмболизация мальформации, и пациента 24 лет с наследственной геморрагической телеангиэктазией, которому при поступлении проведен внутривенный тромболизис и механическая тромбэкстракция, а в последующем выполнена видеоторакоскопическая резекция ЛАВМ.

Ключевые слова: легочная артериовенозная мальформация, инсульт, серия клинических случаев, диагностика, лечение

Для цитирования Белопасова А.В., Кулеш А.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Чечеткин А.О., Каршиева А.Р., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт на фоне легочных артериовенозных мальформаций. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):27–36. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-27-36

Для корреспонденции: Кулеш Алексей Александрович — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

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

Кулеш А.А., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Мехряков С.А., <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Сыромятникова Л.И., <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Чечеткин А.О., <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

Каршиева А.Р., <https://orcid.org/0000-0002-0274-9694>

Добрынина Л.А., <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

ISCHAEMIC STROKE ASSOCIATED WITH PULMONARY ARTERIOVENOUS MALFORMATION

Belopasova A.V.¹, Kulesh A.A.^{2,3}, Mekhrykov S.A.³, Syromyatnikova L.I.^{2,3}, Chechetkin A.O.¹, Karshieva A.R.¹, Dobrynina L.A.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

³4th City Clinical Hospital of Perm, Perm, Russia

Abstract

Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) is considered a rare cause of ischaemic stroke in young patients. In this article, we present a case series of 5 patients with PAVM-associated ischaemic stroke. We discuss pathophysiology, clinical presentation, diagnostic approaches, and secondary prevention. In addition, two of the aforementioned cases are provided in detail: the one of 32-year-old female with ischaemic stroke associated with sporadic PAVM, the latter being treated with embolization, and the one of 24-year-old male with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) who developed PAVM-associated ischaemic stroke, who was treated with intravenous thrombolytic therapy and mechanical thrombectomy on admission, followed by video-assisted thoracoscopic PAVM resection.

Key words: pulmonary arteriovenous malformation (PAVM), stroke, case series, diagnostic approach, treatment

For citation: Belopasova A.V., Kulesh A.A., Mekhrykov S.A., Syromyatnikova L.I., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Dobrynina L.A. Ischaemic stroke associated with pulmonary arteriovenous malformation. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):27–36. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-27-36

For correspondence: Kulesh A.A. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Belopasova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Kulesh A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Mekhrykov S.A., <https://0000-0001-5679-4100>

Syromyatnikova L.I., <https://0000-0002-8305-1115>

Chechetkin A.O., <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

Karshieva A.R., <https://orcid.org/0000-0002-0274-9694>

Dobrynina L.A., <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Received 12.10.2021

Accepted 03.05.2022

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт; ЛАВМ — легочная артериовенозная мальформация; НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия; ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Введение. Парадоксальная эмболия на фоне открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки рассматривается в качестве второй по частоте причины ишемического инсульта (ИИ) у пациентов молодого возраста. Поэтому при исключении других механизмов мозговой катастрофы у данной категории больных используется двухэтапный диагностический подход, включающий в качестве скрининговой методики транскраниальную доплерографию с пузырьковой пробой (bubble-тест), при положительном результате которой проводится чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) [1–3]. Однако примерно у каждого восьмого пациента с право-левым шунтом, выявленным при помощи пузырькового теста, проведение ЧП-ЭхоКГ не позволяет обнаружить аномалию межпредсердной перегородки [4]. Объяснением этому может служить наличие у пациента пульмонального шунта, например, вследствие легочных артериовенозных мальформаций (ЛАВМ), которые, как правило, развиваются в рамках наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ) [5]. В настоящей статье представлено описание серии из пяти клинических случаев ИИ на фоне ЛАВМ.

Материал и методы. Проанализированы данные пациентов, проходивших обследование и лечение в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва) и ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» (г. Пермь).

Результаты. ЛАВМ-ассоциированный ИИ диагностирован у 5 пациентов. Детальная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты нейровизуализации и ангиопульмонографии представлены на рис. 1.

Более подробно представляем клинические случаи №2 и №5.

Клинический случай № 2. Пациентка, 32 года, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ НЦН в феврале 2020 г. 23 января утром отметила кратковременное (до 1 мин) онемение и покалывание в левой руке. Через несколько часов постепенно

развилось стойкое онемение в той же руке, нечеткость речи, ротационное головокружение, тошнота и многократная рвота. В связи с отсутствием улучшения через 6 часов от начала симптоматики доставлена в региональный сосудистый центр. В неврологическом статусе при поступлении: дизартрия, крупноразмашистый нистагм при взгляде влево, гипестезия в левой руке, адиадохокинез слева, интенционный тремор при выполнении пальценосовой пробы с обеих сторон.

Из анамнеза жизни известно, что в подростковом возрасте диагностированы сколиоз грудного отдела позвоночника 2-й степени, поперечное плоскостопие и миопия высокой степени (OU — 9,0). В связи с нарушением прикуса и неровностью зубного ряда на протяжении нескольких лет носила брекеты. В возрасте 20 лет диагностирована варикозная болезнь вен нижних конечностей. В 25 лет — струмэктомия в связи с узловым зобом. Наследственный анамнез не отягощен.

При КТ головного мозга в день госпитализации очаговых изменений выявлено не было. МРТ головного мозга на 5-е сутки заболевания продемонстрировала острые инфаркты в полушариях мозжечка (бассейн задних нижних мозжечковых артерий и верхней мозжечковой артерии слева) (рис. 2, А–С). Проводился поиск причины инсульта: интра- (МРТ-ангиография) и экстракраниальных (дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий) стенозов не обнаружено; патологии клапанов, дефектов межпредсердной перегородки, пристеночного тромбоза не выявлено (трансторакальная эхокардиография); по данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей имелись признаки варикозного расширения вен нижних конечностей, тромбов нет.

При поступлении в стационар выполнена рентгенография органов грудной клетки, при которой заподозрено сосудистое образование верхней доли левого легкого. Проведена КТ-пульмонография: в S4–S5 верхней доле левого легкого выявлен «клубок» патологически извитых расширенных легочных артерий, контрастирующихся пропорционально стволу, а также долевым легочным артериям общими размерами 53 × 30 × 28 мм — АВМ верхней доли левого легкого (рис. 2, D). На момент госпитализации находка не была рассмотрена в качестве предположительной причины инсульта. Пациентка консультирована

Таблица 1

Характеристика пациентов с ЛАВМ-ассоциированным ишемическим инсультом

Клинические случаи					
Возраст, лет	23	32	45	22	24
Пол	Ж	Ж	Ж	М	М
Число перенесенных инсультов	3	1	1	1	1
Клиническая картина	Парез, гемипарез	Онемение правой руки, дизартрия, головокружение, тошнота, рвота	Преходящая слабость в правой ноге, афазия	Афазия	Гемиплегия, дизартрия, неглект-синдром
Провоцирующие факторы	Нет	Нет	Нет	Постельный режим по поводу операции на желудке	Прием алкоголя
Очаг	Корковые очаги в мозжечке, правая ЗМА, левая СМА	Бассейн обеих ЗНМА и ВСА слева	Бассейн левой ПМА	Два корковых очага, правая и левая СМА	Левая СМА, на фоне окклюзии М1-сегмента, геморрагическая трансформация
Реперфузионная терапия	Нет	Нет	Нет	Нет	Внутривенный тромболитизм, тромбоэкстракция
Результат шкалы Рэнкина через месяц	1	0	0	0	2
Патология мозговых артерий	Нет	Нет	Нет	Капиллярная телеангиэктазия	Нет
ТКДГ с пузырьковой пробой, НITS	> 25 (занавес)	> 25 (занавес)	> 25 (занавес)	10	25
Появление контраста на ЧП-ЭхоКГ	Через 3 сердечных цикла	Через 6 сердечных циклов	Через 6 сердечных циклов	Через 5 сердечных циклов	Через 5 сердечных циклов
Тромбоз глубоких вен	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Диагностика ЛАВМ	В 23 года после 3 ИИ	При ИИ	В 44 года; КТ легких по поводу бронхита	В 16 лет, при флюорографии	При ИИ
Число и локализация ЛАВМ	более 7; справа — S3, S4, S6, S8, S9, S10; слева — S5, S8	1; S4–S5 слева	1; S3 справа	4; S4, S9 справа; S4, S5 слева	1, S10 слева
Размер самой большой ЛАВМ, мм	10 × 8 × 12	53 × 30 × 28	9 × 8 × 10	25 × 17	25 × 20 × 31
НГТ	Да	Нет	Нет	Да	Да
Проявления НГТ/ЛАВМ	Частые носовые кровотечения с детства; желудочно-кишечные кровотечения	Не было	Першение в горле, затяжной кашель	Точечные телеангиоэктазии языка; легкий цианоз губ, языка и дистальных фаланг кистей и стоп; «барабанные палочки»	Точечные телеангиоэктазии языка и нижней губы; «часовые стекла»
Наследственность	Отрицает	—	—	Телеангиоэктазии языка по линии матери	Неизвестно
Синдром дисплазии соединительной ткани	Миопия, сколиоз, плоскостопие	Миопия, сколиоз, плоскостопие, готическое нёбо, нарушение роста зубов	Нет	Миопия, плоскостопие, сколиоз, нарушение роста зубов, готическое нёбо	Сколиоз, нарушение роста зубов, готическое нёбо
Хронические заболевания	Миопия средней степени	Резекция щитовидной железы, гипотиреоз, варикозная болезнь вен нижних конечностей	Нет	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	Нет
Мигрень	Нет	Нет	С аурой	Нет	Нет
Число эритроцитов в общем анализе крови, × 10 ¹² /л (норма 4,0–5,0)	5,5	4,4	4,0	6,5	5,5
Лечение	Эмболизация	Эмболизация	Эмболизация	Видеоторакоскопическая резекция	Видеоторакоскопическая резекция
Вторичная профилактика после хирургического лечения	Апиксабан 5 мг 2 раза в день	Ацетилсалициловая кислота 1 год	Ацетилсалициловая кислота 1 год	Ничего	Апиксабан 5 мг 2 раза в день 6 мес.

Примечание: ЗМА — задняя мозговая артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПМА — передняя мозговая артерия; ЗНМА — задняя нижняя мозжечковая артерия; ВМА — верхняя мозжечковая артерия; ТКДГ — транскраниальная доплерография; НITS — High Intensity Transient Signals; НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия; ЛАВМ — легочная артериовенозная мальформация; ИИ — ишемический инсульт.

Table 1

Characteristics of the patients with pulmonary arteriovenous malformation — associated ischaemic stroke

	Patient number				
	1	2	3	4	5
Age (years)	23	32	45	22	24
Gender	Female	Female	Female	Male	Male
Strokes in history	3	1	1	1	1
Clinical presentation	Muscle weakness, hemianopsia	Right arm numbness, dysarthria, dizziness, nausea, vomiting	Transient muscle weakness in the right leg, aphasia	Aphasia	Hemiplegia, dysarthria, neglect
Triggers	None	None	None	Bed rest following a gastric surgery	Alcohol intake
Lesion	Cerebellar cortex, right PCA territory, left MCA territory	Territories of both PICAs and the left SCA	Left ACA territory	Two cortical infarcts in right and left MCAs territories, parietal lobes	Left MCA territory (M1 occlusion), haemorrhagic transformation
Reperfusion therapy	None	None	None	None	Intravenous thrombolytic therapy, mechanical thrombectomy
Rankin scale in a month	1	0	0	0	2
Cerebral arteries	Normal	Normal	Normal	Capillary telangiectasia	Normal
TCD with a bubble test, HITS	> 25 (curtain)	> 25 (curtain)	> 25 (curtain)	10	25
Contrast appearance on TOE	After 3 cardiac cycles	After 6 cardiac cycles	After 6 cardiac cycles	After 5 cardiac cycles	After 5 cardiac cycles
Deep vein thrombosis	No	No	No	No	No
PAVM diagnosis	At the age of 23, after 3 ischaemic strokes	During ischaemic stroke management	At the age of 44; on chest CT for bronchitis	At the age of 16, on fluorography	During ischaemic stroke management
PAVM number and location	> 7 Right lung: S3, S4, S6, S8, S9, S10 Left lung: S5, S8	1 S4–S5 of the left lung	1 S3 of the right lung	4 Right lung: S4, S9 Left lung: S4, S5	1 S10 of the left lung
Size of the largest PAVM (mm)	10 × 8 × 12	53 × 30 × 28	9 × 8 × 10	25 × 17	25 × 20 × 31
HHT	Yes	No	No	Yes	Yes
Clinical features of HHT/PAVM	Frequent epistaxis since childhood, gastric bleedings	None	Scratchy throat, lingering cough	Punctate telangiectasias of the tongue; mild cyanosis of the lips, tongue and terminal phalanges of fingers and toes; nail clubbing	Punctate telangiectasias of the tongue and lower lip; nail clubbing
Family history	Denies	Denies	Denies	Matrilineal telangiectasias of the tongue	Unknown
Connective tissue dysplasia	Myopia, scoliosis, pes planus	Myopia, scoliosis, pes planus, high-arched palate, altered teeth growth	No	Myopia, pes planus, scoliosis, altered teeth growth, high-arched palate	Scoliosis, altered teeth growth, high-arched palate
Chronic diseases	Moderate myopia	Partial thyroidectomy, hypothyroidism, varicose veins in legs	None	Peptic ulcer disease (duodenum)	None
Migraine	No	No	With aura	No	No
RBC count (× 10 ¹² per litre) Normal range: 4.0–5.0 × 10 ¹² per litre	5.5	4.4	4.0	6.5	5.5
Treatment	Embolisation	Embolisation	Embolisation	Video-assisted thoracoscopic resection	Video-assisted thoracoscopic resection
Post-operative secondary prevention	Apixaban 5 mg twice a day	Acetylsalicylic acid for 1 year	Acetylsalicylic acid for 1 year	None	Apixaban 5 mg twice a day (6-month course)

Note: ACA — anterior cerebral artery; MCA — middle cerebral artery; SCA — superior cerebellar artery; PICA — posterior inferior cerebellar artery; TCD — transcranial Doppler ultrasound; HITS — high-intensity transient signals; TOE — transoesophageal echocardiography; PAVM — pulmonary arteriovenous malformation; HHT — hereditary haemorrhagic telangiectasia; RBC — red blood cell.

торакальным хирургом, рекомендовано плановое оперативное лечение. На 14-е сутки пребывания в стационаре симптоматика практически полностью регрессировала, сохранялись легкие координаторные нарушения.

Поиск причины инсульта продолжен амбулаторно при обследовании в Научном центре неврологии. Ввиду наличия ЛАВМ проведена транскраниальная доплерография с введением контрастного препарата (bubble-test) для диагностики шунта справа налево: через 6 сердечных циклов получен «занавес» из микроэмболических сигналов в покое (шунт 4-й степени). Множественное количество пузырьков регистрировалась по обеим средним мозговым артериям на протяжении более 2 мин.

26 апреля пациенте проведена эндоваскулярная эмболизация артериовенозной мальформации левого легкого Vascular Plug II Amplatzer 10*7 мм спиралями Tornado 3*2 мм и Tornado 4*2 мм (рис. 2, F). С целью вторичной профилактики инсульта назначена ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день длительно 6 мес.

Клинический случай №5. Пациент, 24 года, хроническими заболеваниями не страдал, курил. 20 апреля вечером выпил три бутылки пива, а утром поехал на машине на дачу (15 мин пути). Вышел

из машины, дошел до двери дома, упал и не мог самостоятельно встать из-за слабости в правых конечностях. Доставлен в стационар ГКБ № 4 г. Перми через 3 ч от времени развития симптомов. В неврологическом статусе: умеренная моторная афазия, асимметрия лица, гемипарез и выраженный правосторонний гемипарез, NIHSS 16 баллов.

Выполнена КТ головного мозга, КТ-ангиография и КТ-перфузия (рис. 3, А, В), выявлена обширная зона пенумбры в бассейне левой средней мозговой артерии на фоне окклюзии М1-сегмента левой средней мозговой артерии. Начат внутривенный тромболизис альтеплазой. По случайности во время введения болуса альтеплазы пациенту проводилась трансторакальная эхокардиография: отмечено появление большого количества микропузырьков в левых камерах сердца. Пациент доставлен в рентген-операционную. При выполнении селективной дигитальной ангиографии визуализирована окклюзия париетальной ветви левой средней мозговой артерии в сегменте М2 (рис. 3, С). Выполнено две попытки тромбаспирации при помощи системы Penumbra, достигнут кровоток ТICI-III (рис. 3, D). Примечательно, что в процессе тромбаспирации отмечалось локальное тромбообразование в зоне манипуляции. Отмечен регресс двигательных нарушений, однако

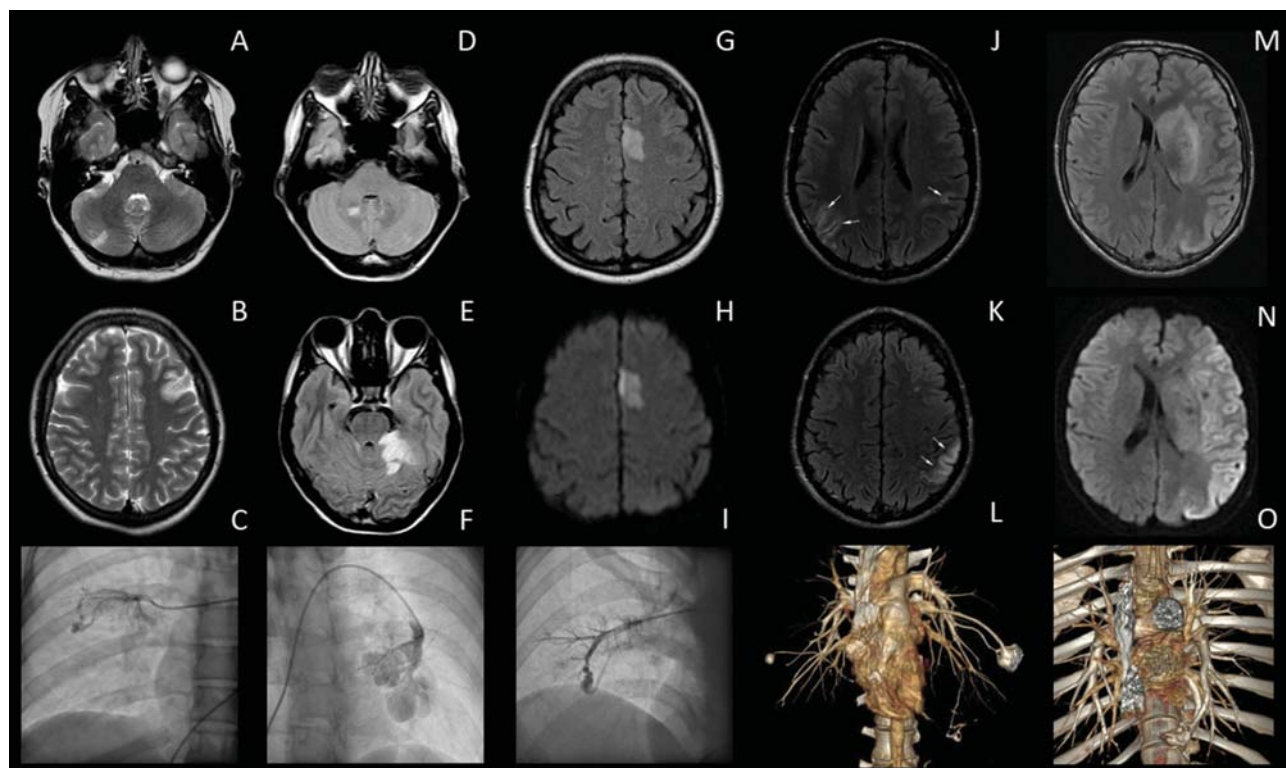


Рис. 1. Результаты нейровизуализации и ангиопульмонографии. А, В — МРТ Т2-ВИ пациента №1; С — селективная ангиопульмонография пациента №1; D, E — МРТ FLAIR пациента №2; F — селективная ангиопульмонография пациента №2; G — МРТ FLAIR пациента №3; H — МРТ DWI пациента №3; I — селективная ангиопульмонография пациента №3; J, K — МРТ FLAIR пациента №4; L — КТ-ангиопульмонография пациента №4; M, N — МРТ DWI пациента №5; O — КТ-ангиопульмонография пациента №5

Fig. 1. Neuroimaging and pulmonary angiography. A, B — T2-weighted MRI of Patient 1; C — selective pulmonary angiography of Patient 1; D, E — FLAIR MRI of Patient 2; F — selective pulmonary angiography of Patient 2; G — FLAIR MRI of Patient 3; H — MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) of Patient 3; I — selective pulmonary angiography of Patient 3; J, K — FLAIR MRI of Patient 4; L — CT pulmonary angiography of Patient 4; M, N — MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) of Patient 5; O — CT pulmonary angiography of Patient 5.

сохранялась легкая моторная афазия и когнитивные нарушения.

Продолжено обследование, направленное на поиск причин ишемического инсульта: дуплексное сканирование вен нижних конечностей (тромбов нет), bubble-test (более 25 HITS (рис. 3, E)), чреспищеводная эхокардиография (открытого овального окна и дефекта межпредсердной перегородки не выявлено, тромбов нет; при введении контраста — массивное заполнение левых камер микропузырьками) и инфекционный поиск (ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты — отрицательный). Проведена КТ грудной клетки (проявления вирусной пневмонии с явлениями регресса, вероятность COVID-19 высокая, КТ-1) и КТ-пульмонография (слева в парамедиастинальных отделах S10 определяется образованный субсегментами A10 и дренируемый в ветвь нижнедолевой вены сосудистый клубок неправильной формы, равномерно выполненный контрастным веществом, размерами до $2,5 \times 2 \times 3,1$ см; рис. 3, K). ПЦР к SARS-CoV-2 отрицательная, концентрация D-димера составила 1195 нг/мл. 28 апреля выполнена MPT головного мозга (рис. 3, F–I), визуализирован инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии с признаками геморрагической трансформации и выраженным накоплением контраста; снижение кровотока на уровне M1 слева протяженностью 3 мм; накопления контраста стенкой средней

не выявлено, признаков интрамуральной гематомы нет.

При прицельном физикальном обследовании выявлены телеангиэктазии на языке и нижней губе, а также признаки дисплазии соединительной ткани: нарушение роста зубов, «готическое» нёбо, сколиоз, изменение ногтевых пластинок по типу «часовых стекол» (рис. 3, J).

19 мая пациенту выполнена видеоторакоскопическая атипичная резекция легкого. В проекции базальной пирамиды на границе S8–9 визуализирована артериовенозная мальформация размерами 2×3 см (рис. 3, L). Произведена клиновидная резекция нижней доли легкого с мальформацией. При разрезе препарата выявлена сосудистая аневризматическая полость размерами $1,5 \times 2 \times 2$ см, в которой есть устья 3 сосудов (артерий и вен) (рис. 3, M). С целью вторичной профилактики инсульта назначен аписабан в дозе 5 мг два раза в день длительностью на 6 мес.

Обсуждение. ЛАВМ представляет собой аномальное сообщение между легочным и системным кровотоком посредством патологических сосудистых структур, соединяющих легочную артерию с легочной веной, что приводит к шунтированию нормального легочного капиллярного русла с развитием экстракардиального право-левого шунта. В основе 9 из 10 случаев ЛАВМ лежит НГТ, у остальных пациентов заболевание носит спорадический характер

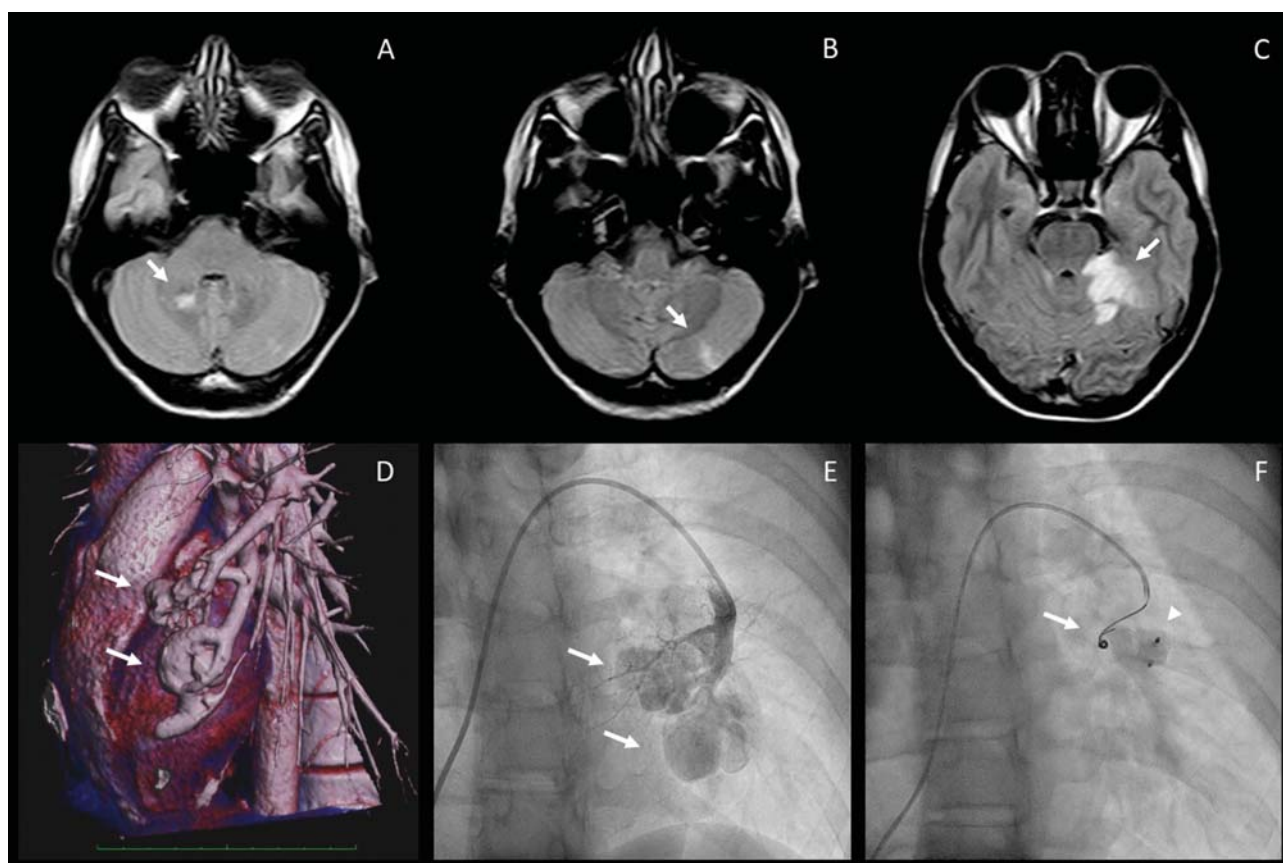


Рис. 2. Результаты обследования и лечения пациента №2: MPT головного мозга (A–C, FLAIR); КТ-ангиопульмонография (D); селективная ангиопульмонография до (E) и после эмболизации (F)

Fig. 2. Diagnostics and treatment of Patient 2. A–C — FLAIR MRI of the brain; D — CT pulmonary angiography; E — selective pulmonary angiography before embolisation; F — selective pulmonary angiography after embolization

[6, 7]. Распространенность ЛАВМ в популяции составляет 1 на 2600 [8]. По результатам Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial, легочной шунт определяется изолированно у 5,3% пациентов с ИИ и право-левым шунтом в возрасте ≤ 55 лет и у 1,1% пациентов сочетается с открытым овальным окном [9]. В исследовании К. Ториwала и соавт. показано, что в США с 2005 по 2014 г. наблюдалось 822 пациента с ИИ и ЛАВМ (0,02% от общего числа ИИ), среди них НГТ имела место у 12,9% больных [10].

В литературе имеется множество подробных описаний отдельных случаев ИИ на фоне ЛАВМ [11–15]. Так, в недавней работе Р. Сарра и соавт. представлен случай острого ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии наряду с ранее перенесенными инфарктами мозжечка вследствие ЛАВМ [15]. Однако описания серии клинических наблюдений ЛАВМ-ассоциированного ИИ в доступных источниках не обнаружено.

Анализ настоящей серии из пяти клинических случаев позволяет выделить несколько особенностей заболевания. Все пациенты с ЛАВМ-ассоциированным ИИ были молодого возраста, тогда как в популяции исследования К. Ториwала и соавт. средний

возраст больных составил 58 лет [10]. У большинства пациентов индексное цереброваскулярное событие стало первым, лишь у одной пациентки отмечались рецидивирующие инсульты. Клиническая картина варьировала в зависимости от локализации инфаркта мозга. Во всех случаях визуализированы эмболические очаги, у двух пациентов вовлекался вертебробазилярный бассейн, у одного больного — бассейн передней мозговой артерии. У двух пациентов отмечено одновременное поражение нескольких сосудистых бассейнов. В клиническом случае S.G. Zanati Bazan и соавт. также описаны массивные инфаркты обоих полушарий головного мозга у пациента с предполагаемым пульмональным шунтом [16].

У двух пациентов развитию инсульта предшествовали факторы, связанные с иммобилизацией и приемом алкоголя. У пациента №5 не исключено влияние COVID-19, однако доказать это не удалось. Следует отметить, что точный механизм развития ИИ у пациентов с ЛАВМ неизвестен: он может быть представлен как парадоксальной эмболией (чаще), так и тромбообразованием в полости аневризмы (реже) [7]. S. Velthuis и соавт. продемонстрировали

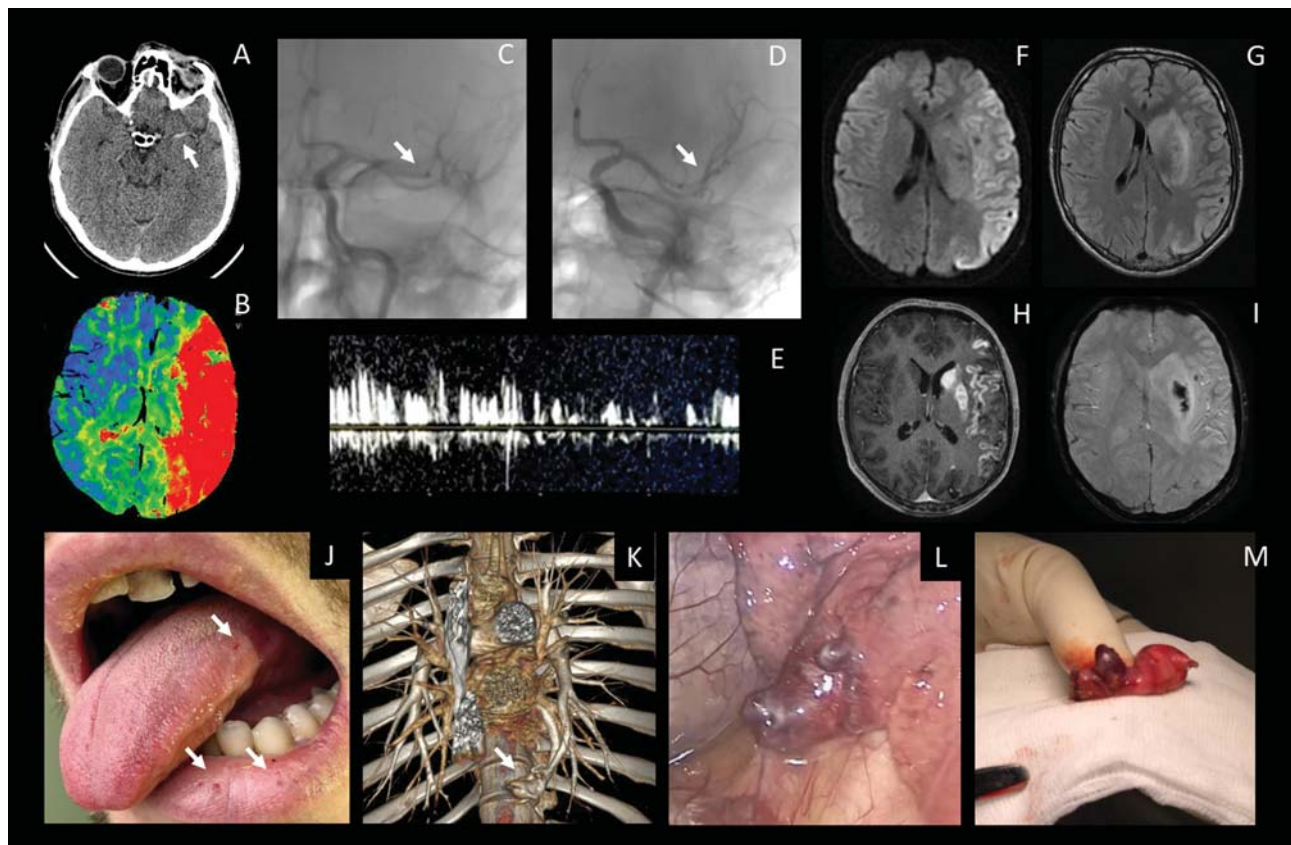


Рис. 3. Результаты обследования и лечения пациента №5: КТ головного при поступлении (А); КТ-перфузия (В); селективная субтракционная цифровая ангиография до (С) и после (D) тромбозэкстракции; МРТ головного мозга (F — DWI; G — FLAIR; H — T1 с контрастированием; I — SWAN); телеангиэктазии на языке и нижней губе (J); КТ-ангиопульмонография (K); видео-торакоскопия (L); макропрепарат ЛАВМ после резекции (M)

Fig. 3. Diagnostics and treatment of Patient 5: A — brain CT on admission; B — CT perfusion; C — selective digital subtraction angiography before thromboaspiration; D — selective digital subtraction angiography after thromboaspiration; F — DWI MRI of the brain; G — FLAIR MRI of the brain; H — T1-weighted MRI of the brain with contrast enhancement; I: SWAN MRI of the brain; J — telangiectasias of the tongue and lower lip; K — CT pulmonary angiography; L — video-assisted thoracoscopy; M — gross specimen of pulmonary arteriovenous malformation after resection

взаимосвязь между степенью шунта справа налево при ТТ-ЭхоКГ и распространенностью церебральных осложнений (ИИ, ТИА, абсцесс головного мозга) у 1038 пациентов, прошедших скрининг на НГТ [17]. Установлено, что шунты 2-й и 3-й степени выступают независимыми прогностическими факторами развития церебральных событий. В нашей группе преобладали пациенты с 3-й степенью шунтирующего кровотока, однако ни у одного из них не был верифицирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей, поэтому механизм парадоксальной эмболии не был доказан. При этом в литературе имеется описание клинического случая ИИ на фоне ЛАВМ и НГТ у пациентки, совершившей транскеанический перелет [18], а также тромбоза глубоких вен нижних конечностей [19] и ТЭЛА, сопутствующих ИИ [16]. Следует учитывать вариабельность строения ЛАВМ, которая может быть представлена как расширенным и извилистым прямым анастомозом между артерией и веной (пациент №3), так и большим одно- или многодольчатым мешком или плексиформной массой расширенных сосудистых каналов (пациент №2) [20]. Последний вариант ЛАВМ нередко может становиться источником тромбоэмболии вследствие пристеночного тромбообразования внутри камер мальформации. Кроме того, особенности инфарктов головного мозга у пациентов №4 (кортикальный ламинарный некроз и накопление контраста) и №5 (геморрагическая трансформация и накопление контраста) позволяют предположить особый характер эмболического материала, например инфицированные эмболы [21].

Пациенту №5 проведена реперфузионная терапия, включавшая внутривенный тромболизис и эндоваскулярную тромбаспирацию. Ранее описано несколько случаев успешного проведения внутривенного тромболизиса при ЛАВМ-ассоциированном ИИ [22,23]. По результатам исследования К. Toriwal и соавт., 5,9% пациентов с ИИ и ЛАВМ получили внутривенный тромболизис, но ни одному больному не выполнена механическая тромбоэкстракция [10]. По нашим данным, представленный случай является первым описанием тромбоэкстракции у пациента с ЛАВМ-ассоциированным ИИ.

При выполнении ЧП-ЭхоКГ визуализация контраста отмечалась после 3–6 сердечных циклов. Показано, что тогда как наличие кардиального шунта характеризуется появлением микропузырьков в левом предсердии в течение первых трех кардиоциклов, возникновение данного феномена после пятого кардиоцикла позволяет заподозрить легочной шунт [24]. Однако достоверная дифференциация кардиального и пульмонального шунтов возможна только при их прямой визуализации: пациенты с низким давлением в правом предсердии или отсроченным маневром Вальсальвы могут демонстрировать задержку появления микропузырьков, тогда как у пациентов со значимыми ЛАВМ иногда наблюдается раннее появление контраста [25].

У трех пациентов ЛАВМ были впервые верифицированы при ИИ, что доказывает важность поиска

парадоксальной эмболии и ее причины у молодых пациентов с мозговой катастрофой. У трех больных диагностирована НГТ, причем у одного из них выполнено генетическое тестирование (выявлена гетерозиготная мутация в гене эндоглина). НГТ (болезнь Рендю–Ослера–Вебера) представляет собой ауто-сомно-доминантное заболевание, основными проявлениями которого являются телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, а также геморрагический синдром. Диагностические критерии НГТ (необходимо три и более) включают наличие рецидивирующих и спонтанных носовых кровотечений, телеангиэктазии кожи и слизистых в типичных местах (губы, полость рта, пальцы, нос), висцеральные АВМ (легочные, церебральные, печеночные), спинальные или желудочно-кишечные телеангиэктазии (с кровотечениями или без) и семейный анамнез [5, 26]. Лишь у одного пациента удалось доказать отягощенную наследственность. Наиболее частой жалобой пациентов с ЛАВМ является одышка, которая возникает при физической нагрузке (51%). Объективным признаком наличия гипоксии выступает повышение гемоглобина и эритроцитов (вторичный эритроцитоз) в клиническом анализе крови [27], что наблюдалось у трех из наших пациентов, а также снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 80 мм рт. ст. со средним значением (PaO_2) 47 мм рт. ст. [28].

Клинические проявления ЛАВМ, помимо малосимптомной гипоксии, могут включать диспноэ, кровохарканье и спонтанный гемоторакс [8, 29]. У одного из наших пациентов со спорадической ЛАВМ заболевание дебютировало першением в горле и затяжным кашлем, что стало поводом для проведения КТ легких, где была заподозрена мальформация.

Неврологические проявления ЛАВМ встречаются в 19–59% случаев, зачастую являясь первым проявлением патологии [26, 30]. Многочисленные исследования демонстрируют среди пациентов с ЛАВМ высокий процент лиц, страдающих мигренью (50–63%), симптомы которой уменьшаются после оперативного лечения мальформаций. При этом симптоматика и лечение мигрени не отличаются от таковых в общей популяции [31]. Патогенез цефалгии при ЛАВМ до конца не раскрыт. Согласно одной из гипотез, 5-гидрокситриптами (5НТ или серотонин), содержащийся в тромбоцитах, имеет одно из ведущих значений в развитии мигрени. В норме практически весь серотонин из венозной крови должен удаляться путем разрушения в легких. Однако при отсутствии капиллярного легочного фильтра избыток серотонина остается в периферической крови, что приводит к активации церебральных механизмов инициации приступа [32]. Еще одно мнение предлагает в качестве триггера мигрени снижение сатурации кислорода в крови вследствие право-левого сброса. Исследование Т. Такао и соавт. показало, что распространяющаяся кортикальная депрессия связана с тяжелой гипоксией, тогда как повышение pO_2 сокращает продолжительность последней [33].

Так как риск инсульта не зависит от размера ЛАВМ, хирургическое лечение рекомендуется во всех случаях, особенно при наличии НГТ [7]. Третьим из пяти пациентов выполнена эндоваскулярная эмболизация ЛАВМ, двоим — видеоторакоскопическая резекция. Среди опубликованных данных имеется множество примеров успешной эмболизации ЛАВМ [14, 34–36] и несколько случаев видеоторакоскопической резекции у пациентов с ИИ на фоне ЛАВМ [37, 38].

В качестве медикаментозной профилактики после эндоваскулярного лечения двум пациентам назначен аспирин, двум больным — ацетилсалициловая кислота. Пациенту №4 антиагрегационные препараты не назначались ввиду высокого риска кровотечений. Оптимальная медикаментозная вторичная профилактика в данной клинической ситуации неизвестна и должна носить индивидуальный характер. Назначение антиагрегантов целесообразно при высоком риске рецидивов, например при наличии незакрытых АВМ или тромбофилии. Высокая вероятность геморрагических осложнений при НГТ обосновывает максимально осторожное отношение к назначению антиагрегационных препаратов.

Заключение. Представленная серия клинических случаев свидетельствует о том, что ЛАВМ, развивающаяся обычно в рамках НГТ, представляет собой значимую причину ИИ у пациентов молодого возраста. С целью своевременной верификации данной причины важно активно выявлять симптомы, характерные для ЛАВМ и НГТ, а также, при отсутствии у молодого пациента с ИИ классических причин заболевания, проводить поиск парадоксальной эмболии. При выявлении при помощи контрастной Эхо-КТ и/или транскраниальной доплерографии шунта справа налево при интактной межпредсердной перегородке необходимо проведение ангиопульмонографии. При обнаружении ЛАВМ она подлежит хирургическому лечению вне зависимости от анатомических характеристик.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B., Tan K.S., DeBette S., Tuladhar A.M., de Leeuw F.E. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):790–801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3
2. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(8;2):3–12. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. Ischemic stroke in young adults. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova.* 2017;117(8;2):3–12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117823-12>
3. Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыроматникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):24–30. [Kulesh A.A., Nurieva Yu.A., Syromyatnikova L.I. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Neurology, Neuropsychia-*

- try, *Psychosomatics.* 2021;13(1):24–30. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>
4. Мехряков С.А., Кулеш А.А., Покаленко Е.А., Сыроматникова Л.И., Куликова С.П., Дробаха В.Е. и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):13–21. [Mekhyakov S.A., Kulesh A.A., Pokalenko E.A., Syromyatnikova L.I., Kulikova S.P., Drobakha V.E. et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):13–21. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-13-21>
5. Faughnan M.E., Mager J.J., Hettis S.W., Palda V.A., Lang-Robertson K., Buscarini E. et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989–1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>
6. Cartin-Ceba R., Swanson K.L., Krowka M.J. Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest.* 2013;144(3):1033–1044. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0924>
7. Saboo S.S., Chamarthy M., Bhalla S., Park H., Sutphin P., Kay F. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):325–337. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.06.01>
8. Shovlin C.L. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1217–28. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1254CI>
9. Horner S., Niederkorn K., Gattringer T., Furtner M., Topakian R., Lang W. et al. Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *J Neurol.* 2013;260(1):260–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6629-9>
10. Topiwala K.K., Patel S.D., Pervez M., Shovlin C.L., Alberts M.J. Ischemic Stroke in Patients with Pulmonary Arteriovenous Fistulas. *Stroke.* 2021;52(7):e311–e315. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032073>
11. Wozniak L., Mielczarek M., Sabiniewicz R. Paradoxical brain embolism in a young man: is it only a patent foramen ovale? *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49(1):61–4. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.12.003>
12. Anticoli S., Pezzella F.R., Siniscalchi A., Gallelli L., Bravi M.C. Pulmonary arteriovenous malformation as a cause of embolic stroke: case report and review of the literature. *Interv Neurol.* 2015;3(1):27–30. doi: 10.1159/000368969
13. Saidman J., Abdou H., Sampath Kumar S. Stroke resulting from an isolated pulmonary arteriovenous malformation. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017221000. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221000>
14. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Четкин А.О., Каршиева А.Р., Абугов С.А. 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):107–113. [Belopasova A.V., Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Abugov S.A. et al. Pulmonary arteriovenous shunt — a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2020;120(9):107–113. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091107>
15. Cappa R., Du J., Carrera J.F., Berthaud J.V., Southerland A.M. Ischemic Stroke Secondary to Paradoxical Embolism Through a Pulmonary Arteriovenous Malformation: Case Report and Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(7):e125–e127. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.015>
16. Zanati Bazan S.G., Braga G.P., Luvizutto G.J., Trindade A.P., Pontes-Neto O.M., Bazan R. Bihemispheric Paradoxical Cerebral Embolism in a Patient with Pulmonary Thromboembolism and Presumptive Fistula Right-to-Left Shunt. *J Stroke Cerebro-*

16. *vasc Dis.* 2016;25(6):e95 — 7. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.038>
17. Velthuis S., Buscarini E., van Gent M.W.F., Gazzaniga P., Manfredi G., Danesino C. et al. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. *Chest.* 2013;144(2):542–548. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1599>
18. Pareés I., Horga A., Santamarina E., Mendióroz M., Fernández-Cádenas I., del Río-Espínola A., Alvarez-Sabín J. Stroke after prolonged air travel associated with a pulmonary arteriovenous malformation. *J Neurol Sci.* 2010;292(1-2):99–100. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.019>
19. Yassi N., Yan B., Dowling R., Mitchell P.J. A rare cause of embolic stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(5):1245–6. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037>
20. Boshier L.H. Jr., Blake D.A., Byrd B.R. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. *Surgery.* 1959;45(1):91–104.
21. Cannella R., Sparacia G., Lo Re V., Oddo E., Mamone G., Miraglia R. Advanced magnetic resonance imaging of cortical laminar necrosis in patients with stroke. *Neuroradiol J.* 2019;32(6):431–437. <https://doi.org/10.1177/1971400919876621>
22. Lin G., Jiang P., Lou M. Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients with Isolate Pulmonary Arteriovenous Malformations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(6):e68–e70. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.004>
23. Hasegawa I., Abe T., Mino T., Okamoto K., Takeda A., Itoh Y. Paradoxical Brain Embolism Caused by Isolated Pulmonary Arteriovenous Fistula Successfully Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):e100–e101. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.048>
24. Saric M., Armour A.C., Arnaout M.S., Chaudhry F.A., Grimm R.A., Kronzon I. et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.09.011>
25. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T., McCulloch M.L., Mulvagh S.L., Olson J.J. et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(8):797–810. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.011>
26. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E., Faughnan M.E., Hyland R.H., Westermann C.J. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1 < 66::aid-ajmg12 > 3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1 < 66::aid-ajmg12 > 3.0.co;2-p)
27. Shin J.H., Park S.J., Ko G.Y., Yoon H.K., Gwon D.I., Kim J.H., Sung K.B. Embolotherapy for pulmonary arteriovenous malformations in patients without hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Korean J Radiol.* 2010;11(3):312–9. <https://doi.org/10.3348/kjr.2010.11.3.312>
28. Shovlin C.L., Jackson J.E., Bamford K.B., Jenkins I.H., Benjamin A.R., Ramadan H., Kulinskaya E. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008;63(3):259–66. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.087452>
29. Holden V.K., Shah N.G., Verceles A.C. Implications of an Incidental Pulmonary Arteriovenous Malformation. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2016;4(1):2324709616637190. <https://doi.org/10.1177/2324709616637190>
30. Четчин А.О., Каршиева А.Р., Кравченко М.А., Белопасова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Легочной артерио-венозный шунт как причина парадоксальной эмболии: возможности ультразвуковой диагностики. *Вестник военно-медицинской академии.* 2019;3(67):162–164. [Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Kravchenko M.A., Belopasova A.V., Kalashnikova L.A., Dobrynya L.A. Legochnyi arterio-venoznyi shunt kak prichina paradoksal'noi embolii: vozmozhnosti ul'trazvukovoi diagnostiki. *Vestnik voennomeditsinskoi akademii.* 2019;3(67):162–164. (In Russ.).] <https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164>
31. Morphet J.A. Osler–Weber–Rendu syndrome. *CMAJ.* 2006;175(10):1243. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1060182>
32. Borgdorff P., Tangelder G.J. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache.* 2012;52(8):1298–318. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02162.x>
33. Takano T., Tian G.F., Peng W., Lou N., Lovatt D., Hansen A.J. et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci.* 2007;10(6):754–62. <https://doi.org/10.1038/nn1902>
34. Noble S., Perren F., Roffi M. Cryptogenic stroke with right-to-left shunt and no patent foramen ovale. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(6–7):418–9. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.07.004>
35. Barbaryan A., Bailus S., Raqem M.W., Kak M., Derani L., Mirakhimov A.E. Wake-Up Call: Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Am J Med.* 2017;130(3):290–292. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.021>
36. Patti G., D'Antonio L., Sedati P., Mega S., Di Sciascio G. Percutaneous closure of a pulmonary arteriovenous malformation in young patient with cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):e26–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.11.016>
37. Ishikawa Y., Yamanaka K., Nishii T., Fujii K., Rino Y., Maehara T. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary arteriovenous malformations: report of five cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(4):187–90. <https://doi.org/10.1007/s11748-007-0215-6>
38. Nakamura H., Miwa K., Haruki T., Adachi Y., Fujioka S., Taniguchi Y. Pulmonary arteriovenous fistula with cerebral infarction successfully treated by video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14(1):35–7.
39. da Cruz M., Palma N.Z., Rocha J., Meireles R. Pulmonary Arteriovenous Malformation can be Associated with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS). *Eur J Case Rep Intern Med.* 2019;6(11):001262. https://doi.org/10.12890/2019_001262