

DOI 10.56618/2071-2693\_2023\_15\_2\_88  
УДК 616.133.33/.145.11/.161-089.819.5



## ММР9 КАК ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМ DE NOVO В ГРУППЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ С АВМ-АССОЦИИРОВАННЫМИ АНЕВРИЗМАМИ

Л. В. Рожченко<sup>1</sup>, Н. В. Дрягина<sup>1</sup>, С. А. Горощенко<sup>1</sup>, Н. В. Рожченко<sup>2</sup>,  
К. А. Самочерных<sup>1</sup>, А. Е. Петров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» — филиал РНХИ им. проф. А. Л. Поленова,  
Санкт-Петербург, 191014

<sup>2</sup> ФБГОУ ВО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова, кафедра рентгенологии,  
Санкт-Петербург, 195067

**РЕЗЮМЕ.** Своевременная полноценная диагностика АВМ-ассоциированных аневризм необходима для предотвращения риска внутричерепного кровоизлияния. АВМ-ассоциированные аневризмы обнаруживаются у 12–46 % больных с АВМ, что многократно выше частоты церебральных аневризм в популяции. В том случае, если АВМ сочетается с аневризмой, риск кровоизлияния составляет 9,8 % в год, увеличивая риск повторного внутричерепного кровоизлияния до 53,6 %, тогда как при отсутствии такого сочетания кровоизлияния встречаются только у 1,7 % больных с АВМ в год. В настоящее время нет единого представления относительно тактики ведения пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 287 больных с церебральными АВМ, получавших хирургическое лечение в отделении хирургии сосудов мозга РНХИ им проф. А. Л. Поленова с 2010 по 2020 г. Проводилась оценка выключения АВМ ассоциированных аневризм на фоне многоэтапного эндоваскулярного лечения а также появление АВМ ассоциированных аневризм de novo. Определяли уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) в сыворотке крови до и через 24 часа после каждого этапа эндоваскулярной эмболизации с использованием иммуноферментного анализа (Personal Lab, “Adaltis”, Italy) при каждом этапе эндоваскулярного лечения. У 68 (23,7 %) пациентов из 287 пациентов выявлены до операции ассоциированные с АВМ аневризмы (1 группа). Перенесли внутричерепное кровоизлияние 56 (82,3 %) из 68 больных. 219 пациентов с АВМ без аневризм (2 группа) демонстрировали геморрагический тип течения в 116 (52,9 %) наблюдениях.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Было выявлено, что 29 % частично эмболизированных АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами, с высоким базовым уровнем ММР9, формирует аневризмы de novo, а нарастающий в динамике уровень ММР9 является предиктором этого риска. Патогенез образования АВМ-ассоциированных аневризм при АВМ до конца неясен. Высокий базовый уровень ММР9, нарастающий на фоне многоэтапной эмболизации может быть легко определяемым предиктором риска формирования АВМ-ассоциированных аневризм de novo в АВМ, у которых до начала лечения выявлено наличие АВМ-ассоциированных аневризм.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериовенозная мальформация, АВМ-ассоциированные аневризмы, ангиогенез,

*Для цитирования:* Рожченко Л. В., Дрягина Н. В., Горощенко С. А., Рожченко Н. В., Самочерных К. А., Петров А. Е. ММР9 как вероятный предиктор формирования аневризм de novo в группе церебральных артериовенозных мальформаций с АВМ-ассоциированными аневризмами. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(2):88–97. DOI 10.56618/2071-2693\_2023\_15\_2\_88.

## ММР9 AS A LIKELY PREDICTOR OF DE NOVO ANEURYSM FORMATION IN A GROUP OF CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS WITH AVM-ASSOCIATED ANEURYSMS

L. V. Rozhchenko<sup>1</sup>, N. V. Dryagina<sup>1</sup>, S. A. Goroshchenko<sup>1</sup>, N. V. Rozhchenko<sup>2</sup>, K. A. Samochernykh<sup>1</sup>, A. E. Petrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 191014

<sup>2</sup> First Pavlov State Medical University, Department of Radiology, St. Petersburg, 195067

**SUMMARY.** Timely and complete diagnosis of AVM-associated aneurysms is essential to prevent the risk of intracranial haemorrhage. AVM-associated aneurysms are found in 12–46 % of patients with AVMs, which is many times the incidence of cerebral aneurysms in the population. When an AVM is combined with an aneurysm, the risk of haemorrhage is 9.8 % per year, increasing the risk of recurrent intracranial haemorrhage to 53.6 %, whereas when there is no such combination, haemorrhage occurs in only 1.7 % of patients with an AVM per year. Currently, there is no consensus on the management tactics for patients with AVM-associated aneurysms.

**MATERIALS AND METHODS.** The study included 287 patients with cerebral AVMs who received surgical treatment in the Department of Brain Vascular Surgery at the A. L. Polenov Russian Research Institute for Cardiovascular Surgery from 2010 to 2020. We assessed AVM-associated aneurysms shutdown against the background of multistage endovascular treatment as well as the occurrence of AVM-associated aneurysms de novo. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) were determined before and 24 hours after each stage of endovascular embolization using an enzyme immunoassay (Personal Lab, Adaltis, Italy) at each stage of endovascular treatment. Sixty-eight (23.7 %) of 287 patients were found to have preoperatively associated AVM aneurysms (Group 1). Intracranial hemorrhage occurred in 56 (82.3 %) of 68 patients. 219 patients with AVMs without aneurysms (Group 2) showed hemorrhagic course in 116 (52.9 %) cases.

**CONCLUSIONS.** It was found that 29 % of partially embolized AVM-associated aneurysms with high baseline MMP9 levels form de novo aneurysms, and increasing MMP9 levels over time is a predictor of this risk. The pathogenesis of AVM-associated aneurysms in AVMs is unclear. High baseline MMP9 levels increasing with multistage embolisation may be an easily identifiable predictor of the risk of de novo AVM-associated aneurysms in AVMs identified prior to treatment.

**KEYWORDS:** arteriovenous malformation, AVM-associated aneurysms, angiogenesis, MMP9.

*For citation:* Rozhchenko L. V., Dryagina N. V., Goroshchenko S. A., Rozhchenko N. V., Samochernikh K. A., Petrov A. E. MMP9 as a likely predictor of de novo aneurysm formation in a group of cerebral arteriovenous malformations with AVM-associated aneurysms. *Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova.* 2023;15(2):88–97. DOI 10.56618/2071–2693\_2023\_15\_2\_88.

### Введение.

АВМ-ассоциированные аневризмы обнаруживаются у 12–46 % больных с АВМ, что многократно выше частоты церебральных аневризм в популяции. В том случае, если АВМ сочетается с аневризмой, риск кровоизлияния составляет 9,8 % в год, увеличивая риск повторного внутримозгового кровоизлияния до 53,6 %, тогда как при отсутствии такого сочетания кровоизлияния встречаются только у 1,7 % больных с АВМ в год [1,2]. Gross BA, с соавт. (2012), сравнили возможности выявления потоковых АВМ-ассоциированных аневризм с помощью МСКТ-АГ, МРТ, МР-АГ с выявлением их во время эндоваскулярной операции. Авторы показали, что выявляемость аневризм при МСКТ-АГ составила 88 % и 27 % при МР-АГ, а в подгруппе интранидальных аневризм с чувствительностью 63 % для МСКТ-АГ по сравнению с 0 % для МРТ и МРА [3]. Chandran A. с соавт., (2016) впервые представили два случая выявления интранидальной аневризмы на 4D-СТА (4D-СТА исследования проводились на 320-детекторном компьютерном томографе (Aquilion One, Toshiba Medical System, Япония), что было подтверждено цифровой субтракционной ангиографией. Авторы предлагают 4D-СТА как потенциальную альтернативу ДСА при оценке острого разрыва АВМ, так как возможность выбора оптимальной фазы контрастирования из динамического набора данных КТ-ангиографии с временным разрешением является преимуществом в диагностике интранидальных аневризм, поскольку фаза может быть выбрана для оптимального баланса артериального и венозного наполнения [4]. В то же время, в работе Rose Fluss (2020) отмечено, что ДСА может выявить источник кровоизлияния в 15 % случаев при отрицательных результатах КТА и, соответственно, чрезмерное доверие к КТ-ангиографии может быть потенциально опасным [5]. Таким образом, на дооперационном этапе получить полноценную и достоверную информацию о наличии внутри компартмента АВМ интранидальных аневризм, представляющих угрозу внутримозгового кровоизлия-

ния, возможно не всегда. Это обстоятельство может существенно изменить во время операции запланированную тактику хирургического вмешательства.

В работе R. Chapot была сформулирована необходимость проведения детального микроангиографического суперселективного картирования всех компартментов АВМ для определения очередности выключения и показаний к выполнению «pressure cooker technique» [6]. Тем не менее, эта практика при эндоваскулярной операции на АВМ (особенно гигантских) выполняется не всегда из-за большого расхода контрастного вещества, значительного увеличения времени операции, повышения рисков ранения афферентов микропроводником и лучевой нагрузки на персонал и пациента. Своевременное прогнозирование высокого риска появления АВМ ассоциированных аневризм de novo на фоне лечения позволит провести их верификацию и выключение с помощью первоочередной суперселективной эмболизации компартмента АВМ, содержащего интранидальные аневризмы.

**Цель.** Выявить прогностически значимый предиктор формирования АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне проведения многоэтапной эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций (АВМ) для дооперационной их детекции и выключения.

### Материалы и методы.

В проспективное исследование включены 287 больных с церебральными АВМ и 33 здоровых добровольца. Диагноз установлен на основании данных нейровизуализации — МРТ головного мозга, СКТ — ангиографии и церебральной ангиографии. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол заседания ЛЭК № 10–20 от 19 октября 2020 года). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Пациенты проходили лечение в отделении хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им проф. А. Л. Поленова — филиале ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ.

В исследование не включались пациенты, имеющие другие цереброваскулярные заболевания (спонгиозные церебральные аневризмы, артериосинусные соустья, с гемодинамически значимыми стенозами прецеребральных артерий атеросклеротического генеза), а также пациенты с верифицированными онкологическими заболеваниями, злоупотреблением алкоголем, с текущей беременностью.

Все пациенты с церебральными АВМ были оценены в соответствии с международной классификацией Spetzler and Martin (1986). Оценивался тип клинического течения заболевания (геморрагический, эпилептический и случайное выявление АВМ при обследовании по поводу головной боли). Всем пациентам проводилась эндоваскулярная эмболизация церебральных АВМ с использованием клеевой (гистоакрил) и неадгезивной композиции (ONYX), эмболизации осуществлялись как из трансартериального, так и из трансвенозного доступов. 287 пациентам проведено от 2 до 7 этапов внутрисосудистого лечения. Средний возраст пациентов составил  $34,1 \pm 1,4$  года (от 18 до 64 лет), из них мужчины — 59 %; женщины — 41 %. а здоровых добровольцев  $33,9 \pm 2,5$  года (от 25 до 52 лет), из них мужчины — 62 %; женщины — 38 %.

Оценка первичного уровня ММР-9 проводилась перед оперативным лечением (в день операции) и в динамике через 1 сутки после проведения эндоваскулярного вмешательства. Кровь пациентов забиралась из вены натошак в вакуумную пробирку с активатором 14 свертывания. Затем пробирка с материалом отправлялась в биохимическую лабораторию, где после центрифугирования при 2700 об/мин в течение 20 минут получали сыворотку, которая после аликвотирования отправлялась на хранение при температуре — 20 °С до исследования. Исследование концентрации ММР-9 проводилось на иммуноферментном анализаторе планшетного типа Personal Lab, Adaltis (Италия). Для определения ММР-9 применялись тест-системы Invitrogen (США). Предоставленные в инструкции производителем тест-систем референсные значения уровня ММР9 169–705 нг/мл (в среднем 436 нг/мл) принятые за контрольные, в сыворотке крови коррелировали с полученными нами данными в группе 33 здоровых добровольцев — средний уровень ММР9 составил  $432,52 \pm 48,42$  нг/мл. Поскольку полученные нами данные об уровне ММР9 у здоровых добровольцев совпали с диапазоном референсных значений, полученных производителем тест систем, эти значения приняты нами в качестве нормальных. Факт превышения уровня факторов ангиогенеза в крови определялся по выходу пределов стандартного отклонения от результатов, полученных в группе здоровых добровольцев.

При планировании хирургического лечения проведен анализ данных нейровизуализации, на основании анализа пациенты разделены на 2 группы:

1 группа — у 68 (23,7 %) из 287 пациентов с АВМ обнаружили до операции АВМ-ассоциированные

аневризмы (17 больных с интранидальными аневризмами (от 1 до 19 аневризм) и 51 пациент с 63 проксимальными или дистальными потоковыми аневризмами). из них перенесли внутрочерепное кровоизлияние 56 (82,3 %) из 68 больных (1 группа АВМ+А). 68 больным первой группы проведено 149 операции, перед проведением эмболизации всем пациентам выполняли микроангиографическое детальное картирование АВМ (раздельная катетеризация с проведением суперселективной ангиографии с целью выявления компартмента АВМ, содержащего интранидальные аневризмы). Первым этапом выключались выявленные проксимальные потоковые аневризмы (проведена эмболизация спиралью 46 аневризм и выключение 11 аневризм потребовало применения баллон- и стент-ассистенции) и при наличии интранидальных аневризм, первым этапом операции осуществлялось выключение неадгезивной композицией фрагмента АВМ, содержащего интранидальные аневризмы. При проведении повторных этапов операции также выполняли микроангиографическое детальное картирование АВМ.

2 группа — 219 пациентов с церебральными АВМ, у которых не выявлены АВМ ассоциированные аневризмы, демонстрировали геморрагический тип течения в 116 (52,9 %) наблюдениях (2 группа АВМ), то есть переносили кровоизлияние достоверно реже (52,9 % против 82,3 %,  $p=0,006$ ). 219 пациентам второй группы выполнено 432 этапа операций (эмболизации неадгезивной композицией).

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего (m) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы и квартилей. Критерий значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ . На основе полученных таким образом данных многомерного анализа отбирали характеристики изучаемых явлений для проведения одномерного анализа

Определение концентрации ММР9 проводили на иммуноферментном анализаторе планшетного типа Personal Lab, Adaltis (Италия). Для определения ММР9 использовали тест-системы Invitrogen (США). Предоставленные в инструкции производителем тест-систем референсные значения уровня ММР9 169–705 нг/мл (в среднем 436 нг/мл) принятый за нормальный, в сыворотке крови коррелировали с полученными нами данными в группе 33 здоровых добровольцев — средний уровень ММР9 составил  $432,52 \pm 48,42$  нг/мл. Факт превышения уровня ММР9 в крови определяли по выходу пределов стандартного отклонения от результатов, полученных в группе здоровых добровольцев.

Таблица 1. Базовый уровень MMP9 у пациентов с АВМ-ассоцированными аневризмами

Table 1. Baseline MMP9 levels in patients with AVM-associated aneurysms

Аневризмы		Интракраниальные		Проксимальные		Дистальные	
S-M	Число больных	MMP9 норма	MMP9 повышенный	MMP9 норма	MMP9 повышенный	MMP9 норма	MMP9 повышенный
II	3		1	1		1	
III	19	2	3	5	4	3	2
IV	22	2	2	4	6	5	3
V	24	3	4	6	4	3	4
	68	7	10	16	14	12	9

**Результаты.**

1 группа АВМ+А. Проанализирована динамика MMP9 на фоне лечения у 68 больных с АВМ и АВМ-

ассоцированными аневризмами, которые были распределены в соответствии с классификацией Spetzler — Martin (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что в группе больных с АВМ и АВМ ассоцированными аневризмами большинство пациентов (45 (66 %) из 68 пациентов) наблюдались в группах с большими и гигантскими мальформациями (по классификации Spetzler — Martin IV и V). До первой операции (базовый уровень) был повышен уровень MMP9 у 33 (48,5 %) из 68 пациентов, у 35 (51,5 %) пациентов из 68 до операции уровень MMP9 был в норме. Достоверных различий между группами больных с интракраниальными проксимальными и дистальными аневризмами с нормальным и повышенным уровнем MMP9 не выявлено, только в группе с наличием интракраниальных аневризм несколько чаще встречались пациенты с базовым повышенным уровнем MMP9. В связи с этим, мы высказываем предположение, что точка приложения MMP9 в патогенетическом механизме формирования аневризм, возможно, является универсальной для всех типов АВМ ассоцированных аневризм.

Геморрагический тип течения выявлен у 56 (82,3 %) из 68 пациентов. Не у всех пациентов (только у 33 (59 %) из 56 больных) с перенесенным в анамнезе внутричерепным кровоизлиянием был отмечен повышенный уровень MMP9. Эпилептический тип течения и случайное выявление АВМ при обследовании по поводу головной боли демонстрировали 12 (17,6 %) из 68 больных 1 группы, и среди этих пациентов нормальный базовый уровень MMP9 до первой операции регистрировался у 11 (92 %) из 12 больных и только у 1 (8 %) пациента был повышенным, в то время как из 56 пациентов, с геморрагическим типом течения нормальный базовый уровень MMP9 определялся у 24 (42,9 %) больных, а повышенный у 32 (57,1 %). То есть, нормальный базовый уровень MMP9 в группе больных, перенесших кровоизлияние, регистрировался более чем в 2 раза реже (42,9 % против 92 %,  $p=0,001$ ) (табл. 2), что соответствует существующему представлению о том, что MMP9 может повышаться уже после перенесенного кровоизлияния [7].

Таблица 2 Динамика MMP9 у больных с АВМ-ассоцированными аневризмами на фоне лечения

Table 2 Dynamics of MMP9 in patients with AVM-associated aneurysms during treatment

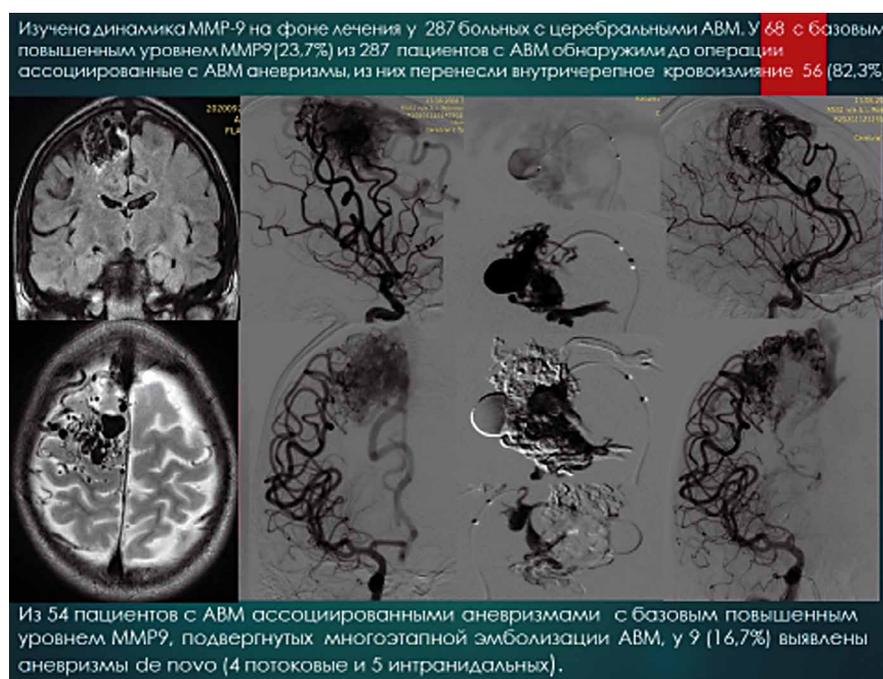
АВМ+АА n=68	Геморрагический тип течения n=56		Эпилептический тип течения n = 12	
	MMP9 норма	MMP9 повышенный	MMP9 норма	MMP9 повышенный
Базовый уровень	24 442,3±32,4 нг\мл	32 627,17±67,2 нг\мл	11 428,52±46,16 нг\мл	1 533 нг\мл
После 1 этапа операции (частичное выключение)	19 451,3±47,1 нг\мл	37 764,3±71,3 нг\мл	8 439,8±37,9 нг\мл	4 712,7±61,6 нг\мл
После 2–4 этапа операции (частичное выключение)	0	39 985,4±64,3 нг\мл	0	5 898,4±79,8 нг\мл
После 2–4 этапа операции (тотальное выключение)	17 468,3±32,7 нг\мл	0	7 441,7±41,6 нг\мл	0

68 больным 1 группы проведено 149 операции, первым этапом выключались проксимальные потоковые и интранидальные аневризмы. В результате лечения достигнуто тотальное выключение аневризм и АВМ из кровотока у 24(35,2 %) больных: из них 8 имели базовый нормальный уровень MMP9 и на фоне лечения этот показатель не повышался, у 9 пациентов базовый нормальный уровень на фоне лечения повысился и после тотального выключения нормализовался, у 7 пациентов нормализовался базовый повышенный уровень MMP9. Таким образом, полноценное выключение АВМ и АВМ ассоциированных аневризм без осложнений сопровождалось нормализацией MMP9 и после многоэтапной эмболизации нормальный уровень MMP9 в 1 группе отмечался только у больных с тотально выключенной АВМ.

После первого этапа частичной эмболизации АВМ повышенный уровень MMP9 выявлен у 41(60 %) из 68 больных, а дальнейший рост уровня MMP9 после многоэтапных операций был установлен у 44(64,7 %) пациентов, то есть у всех не долеченных пациентов, как с геморрагическим, так и с эпилептическим типом течения. Стратегически эндovasкулярное лечение АВМ в нашей клинике, сфокусировано на первоочередном выключении АВМ ассоциированных аневризм и компартмента тела АВМ, имеющего интранидальную аневризму. Рисунок 1 демон-

стрирует МРТ и интраоперационные ангиографии с частичной эмболизацией АВМ с интранидальными аневризмами.

После частичной эмболизации кровоизлияние в первые сутки после операции произошло у 4 больных. У всех этих пациентов с АВМ градации SMV верифицировано церебро-субарахноидальное кровоизлияние с образованием внутримозговой и внутрижелудочковой гематомы из содержащих не выключенные первым этапом множественные интранидальные аневризмы в силу невозможности радикально одновременно выключить все компартменты АВМ с множественными интранидальными аневризмами. Все эти пациенты имели высокий базовый уровень MMP9, а после операции уровень MMP9 повысился в 2–3 раза (в среднем с  $587,17 \pm 57,9$  нг/мл до  $1438 \pm 183,5$  нг/мл). Следует отметить, что из 44 больных с базовым повышенным уровнем MMP9 у 39 (88,4 %) пациентов он продолжал нарастать в динамике на фоне многоэтапного эндovasкулярного лечения. Рост этого показателя не всегда был обусловлен послеоперационным кровоизлиянием, и это повышение вероятно обусловлено, в большей степени, гемодинамическими перестройками после частичной эмболизации, создающей условия для инициации дальнейшей прогрессии ангиогенеза в АВМ.



**Рис. 1.** Эмболизация множественных крупных интранидальных АВМ ассоциированных аневризм неадгезививной композицией. а) АВМ правой лобной доли. Визуализация одной интранидальной АВМ-ассоциированной аневризмы при МР томографии, б) Каротидные ангиограммы справа до операции (детализации аневризм нет), в) интраоперационные суперселективные ангиограммы, визуализирующие 2 крупные интранидальные аневризмы г) Контрольная каротидная ангиография справа — частичная эмболизация АВМ с выключением, компартмента АВМ, содержавшего множественные интранидальные аневризмы

**Fig. 1.** Embolization of multiple large intranidal AVM-associated aneurysms with a non-adhesive composite. a) Right frontal lobe AVM. Visualization of a single intranidal AVM-associated aneurysm on MR imaging, b) Preoperative right carotid angiograms (no aneurysm detail), c) Intraoperative super-selective angiograms visualizing 2 large intranidal aneurysms d) Control right carotid angiography — partial AVM embolization with shutdown, AVM compartment containing multiple intranidal aneurysms

По нашим данным, в 1 группе (АВМ+АА) из 68 больных на фоне многоэтапного лечения тотальная эмболизация достигнута у 24 пациентов, у 44 пациентов многоэтапное лечение было еще не завершено к моменту начала анализа нашего материала. Проанализировано 33 пациента с базово повышенным уровнем ММР9: у 7 больных с тотально эмболизированными АВМ отмечено возвращение уровня ММР9 к показателям, принятым за нормальные, у 26 больных с нерадикально выключенной АВМ уровень ММР9 продолжал нарастать на фоне многоэтапного эндоваскулярного лечения АВМ (из них 4 пациента перенесли внутримозговое кровоизлияние в послеоперационном периоде). А у 6 (27,3 %) из 22 пациентов в этой когорте были выявлены аневризмы de novo (2 проксимальные потоковые, 1 дистальная потоковая и 3 интранидальные) через 8–21 месяц после первого этапа операции (рис. 2).

Все 6 новообразованных аневризм выявлены у пациентов с большими и гигантскими АВМ: две

АВМ были отнесены к IV градации по классификации Spetzler-Martin и четыре — к V градации. Новообразованные интранидальные аневризмы выявлены в трех наблюдениях у пациентов с АВМ ассоциированными множественными интранидальными и проксимальными потоковыми аневризмами. Одна дистальная потоковая аневризма de novo выявлена у пациентки с проксимальной потоковой аневризмой, выключенной спиралями на первом этапе лечения. Обе проксимальные потоковые аневризмы de novo выявлены у пациентов с АВМ ассоциированными множественными проксимальными и дистальными аневризмами. Таким образом, новообразование интранидальных аневризм обнаружено у всех пациентов с АВМ, в структуре которых изначально имелись интранидальные аневризмы, в то время как проксимальные и дистальные потоковые аневризмы de novo формировались на афферентах АВМ, изначально имевших аневризмы.

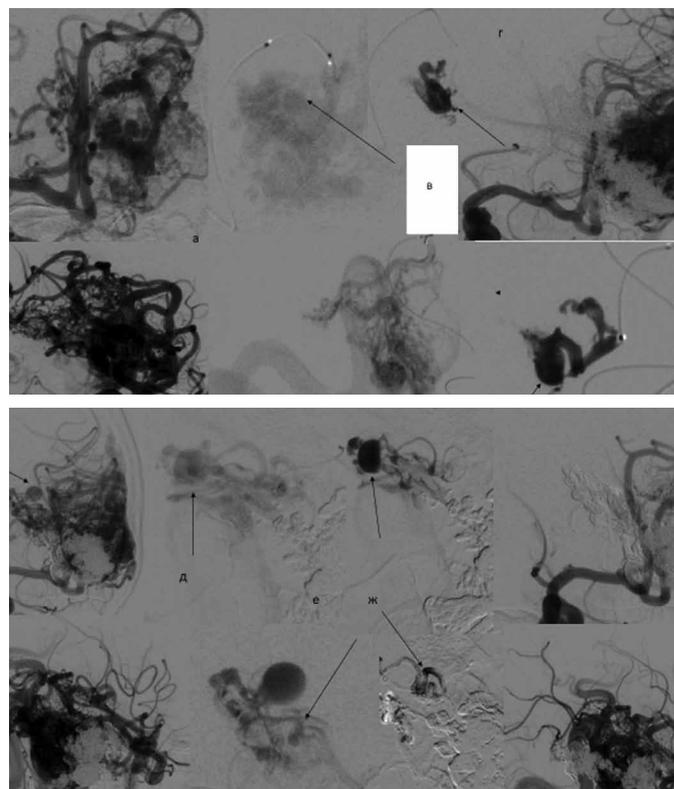


Рис. 2. Каротидная ангиография. АВМ левой височной доли с крупной интранидальной аневризмой. а, б) до операции прямая и боковая проекции (ММР-9–748,6 ng/mL (N 432,5 ± 48,4 ng/mL), в) катетеризация афферента заполняющего часть компартмента АВМ, содержащего интранидальную аневризму и эмболизация его неадгезивной композицией, г) боковая проекция после частичной эмболизации АВМ. Интранидальная аневризма не заполняется, д) через 11 месяцев после первого этапа операции — выявлено появление интранидальной аневризмы de novo операции (ММР-9–926,7 ng/mL (N 432,5 ± 48,4 ng/mL), е) катетеризация афферента заполняющего часть компартмента АВМ, содержащего интранидальную аневризму и ж) эмболизация интранидальной аневризмы неадгезивной композицией, з) боковая проекция после второго этапа частичной эмболизации АВМ, аневризмы не заполняются.

Fig.2. Carotid angiography. Left temporal lobe AVM with large intranidal aneurysm. a, b) preoperative direct and lateral projections (MMP-9–748.6 ng/mL (N 432.5 ± 48.4 ng/mL), c) catheterization of afferent filling part of AVM compartment containing intranidal aneurysm and its embolization with non-adhesive composition, d) lateral projection after partial AVM embolization. Intranidal aneurysm was not filled, e) 11 months after the first stage of the operation — the appearance of intranidal aneurysm de novo operation (MMP-9–926.7 ng/mL (N 432.5 ± 48.4 ng/mL), f) catheterization of afferent filling part of the AVM compartment, containing intranidal aneurysm and g) embolization of intranidal aneurysm with non-adhesive composition, h) lateral projection after the second stage of partial embolization of AVM, aneurysms are not filled.

Ни у одного пациента с новообразованными аневризмами не было внутрочерепного кровоизлияния между этапами госпитализации. Все выявленные при повторном поступлении АВМ ассоциированные аневризмы de novo были исключены из кровотока по время очередного этапа эмболизацию. Важно отметить, что среди 35 пациентов из 1 группы с АВМ ассоциированными аневризмами и с базовым нормальным уровнем MMP9 не выявлено формирования АВМ-ассоциированным аневризм de novo.

2 группа АВМ без АА. Проанализирована динамика MMP9 на фоне лечения у 219 больных с АВМ без аневризм, у 116 (53 %) больных из 219 был выявлен геморрагический тип течения. У 103 (47 %) пациентов данных за кровоизлияние не было (эпилептический тип течения и случайные находки при обследовании по поводу головной боли). При этом повышенный базовый уровень MMP9 продемонстрировали 96(43,8 %) из 219 пациентов, то есть статистически не значимо ( $p>0,7$ ) отличавшийся от больных 1 группы (48,5 % больных с базовым повышенным уровнем MMP9) (табл. 3).

У 116 больных с геморрагическим типом течения базовый уровень MMP9 был в норме у 51 (44 %) из 116, а повышенный — у 65 (56 %) из 116 больных. Все больные были оперированы, выполнено 432 этапа эндоваскулярных операций. После первого этапа операции в группе пациентов с геморрагическим типом течения нормальный уровень MMP9 сохранялся у 37 из 51 больного, а число пациентов с повышенным уровнем выросло с 65 до 79. В даль-

нейшем, после следующих этапов число пациентов с повышенным уровнем MMP9 достигло 86. Среди 103 пациентов без кровоизлияния нормальный уровень MMP9 был у 72 (69,9 %) больных из 103 пациентов и повышенный — у 31 (30 %) из 103 пациентов. В результате многоэтапного лечения MMP9 оказался повышенным уже у 56 (54 %) и рост также составил 20 %. В результате выполнения этапных эмболизаций АВМ повышенный уровень отмечался уже 144 (65,8 %) пациентов. Нормальный уровень MMP9 сохранился у 75(34,2 %) из 219 больных, из них 63 пациента с тотальным исключением АВМ и 12 пациентов с частичным исключением АВМ. Из 63 тотально исключенных АВМ нормальный базовый уровень MMP9 не повышался на фоне лечения и остался нормальным у 28 больных, у 22 пациентов базово повышенный уровень MMP9 при достижении тотального исключения АВМ нормализовался, и у 13 пациентов нормальный базовый уровень повышался после 1 и 2 этапов операции и только при тотальном исключении полностью нормализовался). То есть, полноценное исключение АВМ сопровождается нормализацией MMP9 также и во 2 группе.

Внутричерепные кровоизлияния, выявленные по данным СКТ головного мозга (субарахноидальные и внутримозговые гематомы) после эмболизации во 2 группе были выявлены у 22 (10 %) больного (базовый уровень MMP9 у 8 больных был нормальный и у 14 — повышенный) и после кровоизлияния резко вырос уровень MMP9 (в среднем с  $538\pm 34,1$  нг/мл до  $1399\pm 147,2$  нг/мл) (табл. 4).

Таблица 3. Динамика уровня MMP9 у больных с АВМ с разным типом течения

Table 3. Dynamics of MMP9 levels in patients with AVMs with different course types

АВМ n=219	Геморрагический тип течения n=116		Эпилептический тип течения n=103	
	MMP9 Норма	MMP9 Повышенный	MMP9 Норма	MMP9 Повышенный
Базовый уровень	51 437,8±41,7 нг/мл	65 541±48,7 нг/мл	72 429,7±36,5 нг/мл	31 525±47,4 нг/мл
После 1 этапа частичного исключения	35 441,9±32,6 нг/мл	79 586±49,9 нг/мл	50 431,9±38,9 нг/мл	52 529±46,9 нг/мл
После 1 этапа тотального исключения	2 436,3±11,2 нг/мл	0	1 427,9 нг/мл	0
После 2–4 этапа частичного исключения	2 448,4±48,2 нг/мл	86 611±54,5 нг/мл	12 437,6±39,3 нг/мл	56 537±51,2 нг/мл
После 2–4 этапа тотального исключения	26 454,5±42,7 нг/мл	0	34 443,1±39,3 нг/мл	0

Таблица 3. Динамика MMP9 после частичной эмболизации в зависимости от осложнений

Группы больных	АВМ+АА 1 группа n=68		АВМ без АА 2 группа n=219	
	n=44	Уровень MMP9 после операции	n=156	Уровень MMP9 после операции
ВЧК + после частичной эмболизации	5 (7,3 %)	1438±183,5 нг/мл	22 (10 %)	1399±147,2 нг/мл
ВЧК – после частичной эмболизации	39 (57,4 %)	782±72,8 нг/мл	134(61 %)	526±69,1 нг/мл

По нашим данным, во 2 группе АВМ без АА из 219 больных на фоне многоэтапного лечения вылечено 63 пациента (у 22 из них имелся базово повышенный уровень MMP9). Из остальных 156 пациентов с еще не завершенным лечением, у 144 пациентов фиксировался повышенный уровень MMP9, важно отметить, что 76 (52,8 %) из них имели базово повышенный уровень MMP9. Таким образом, во 2 группе только у 22 (15,3 %) из 144 пациентов с базово повышенным после многоэтапной эмболизации уровнем MMP9, резкий рост этого показателя был обусловлен послеоперационным кровоизлиянием, а у остальных 122 (84,7 %) больных это повышение обусловлено, в большей степени, гемодинамическими перестройками после частичной эмболизации (в большинстве описываемых наблюдений частичная эмболизация не была достаточно эффективна, зачастую заключалась в выключении афферента адгезивном эмболизатом и не сопровождалась достаточным объемом выключения АВМ), создающей условия для инициации дальнейшей прогрессии ангиогенеза в АВМ и возможного новообразования аневризм. Однако, во второй группе ни у одного пациента не выявлено новообразования АВМ ассоциированных аневризм.

Таким образом, и в 1 группе (59 % больных с базово повышенным уровнем MMP9 и продолжающим нарастать после многоэтапного лечения) и во 2 группе (56 % больных) продолжающий нарастать после многоэтапного лечения уровень MMP9 на фоне лечения не обусловлен послеоперационным кровоизлиянием, то есть, обе группы должны были бы быть подвержены риску инициации ангиогенеза и образования аневризм *de novo* в одинаковой степени. Тем не менее, во 2 группе из 219 больных АВМ ассоциированные аневризмы *de novo* не выявлены вообще.

Таким образом, риск формирования АВМ — ассоциированных аневризм имеют пациенты 1 группы с базовым повышенным уровнем MMP9, как перенесшие кровоизлияние, так и без него. То есть, почти каждая третья частично эмболизированная АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами, демонстрирующая до начала лечения высокий уровень MMP9 на фоне многоэтапного лечения, включавшем обязательное выключение обнаруженных АВМ-ассоциированных аневризм, имеет аневризмы *de novo*. Из наших данных следует, что выявление базового повышения уровня MMP9 и нарастающего в послеоперационном периоде уровня MMP9 (продолжающегося между этапами лечения) может быть информативным маркером повышающегося риска новообразования АВМ-ассоциированных аневризм, особенно интранидальных, на фоне выраженной гемодинамической постэмболизационной перестройки в тех АВМ, которые изначально были ассоциированы с аневризмами [9,21].

Можно предположить, что несмотря на одинаковую частоту встречаемости дальнейшего роста

уровня MMP9 на фоне многоэтапной эмболизации в 1 и 2 группах, инициирующего неангиогенез в АВМ в совокупности с повышенными факторами роста (WEGF, PDGF, TGF, ANG2), именно группа пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами, имеющая базовый повышенный и продолжающий нарастать от этапа к этапу уровень MMP9, является группой повышенного риска по формированию аневризм *de novo* и такие пациенты должны быть в обязательном порядке подвергнуты тщательному микроангиографическому картированию перед повторными эмболизациями с целью своевременной детекции аневризм.

#### **Обсуждение.**

Развитие АВМ-ассоциированных аневризм связано с шунтирующим процессом в мальформации, и чаще встречаются при наличии высокопоточковых фистул, что позволяет предположить, что они являются приобретенными и их формирование является результатом длительной гемодинамической перегрузки кровотоком сосудистой стенки на фоне существующей генетической предрасположенности [7]. Перестройка кровотока после эмболизации АВМ с увеличением размеров высокопоточковых артериальных приводящих сосудов и сдвигом внутрипросветного напряжения потока крови в неэмболизированной порции АВМ, стимулирует экспрессию VEGF, TGF, MMP-9, ENG в клетках эндотелия АВМ [7,8,9]. Важным звеном в передаче сигналов VEGF и ANG-2, инициирующим ангиогенное разрастание и разрыв АВМ, являются матриксные металлопротеиназы (MMP). Это протеолитические ферменты, которые деградируют перичеллюлярные вещества и базальную мембрану, запуская процесс ангиогенеза. Starke et al. [12], обнаружили, что уровни MMP-9 в плазме у больных с рваными АВМ до операции значительно выше по сравнению с АВМ без разрыва, и значительно увеличивались сразу после операции.

Однако, MMP обладают также способностью участвовать в запускающем механизме образования церебральных аневризм. Макрофаги, проникающие в зону образования аневризмы, продуцируют металлопротеиназы, которые разрушают коллагеновый матрикс стенки артерии, запуская образование аневризм *de novo*, а их активность регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназы (TIMP), способными связываться с экстрацеллюлярным матриксом, локально угнетая действие MMP9 [10]. При этом, MMP-9 обнаруживаются в более высоких концентрациях в сыворотке крови пациентов с аневризмами, а экспрессия TIMP снижена [10,11,13], что приводит к увеличению разрушения белков матрикса, в том числе коллагена и эластина, ослаблению стенки сосуда и повышению восприимчивости стенки артерии к гемодинамическому напряжению и, как следствие, к прогрессированию аневризмы и ее возможному разрыву. Это особенно важно учитывать, так как на фоне гемодинамической перестройки после частичной эмболизации АВМ изменяющееся на-

пряжение сдвига потока крови на морфологически измененную и неполноценную к гемодинамическим нагрузкам стенку сосудов мальформации создаются условия для развития АВМ-ассоциированных аневризм [14,15,16,17,18]. И, если верификация при СКТ-АГ до операции образовавшихся потоковых аневризм de novo на афферентах обычно не представляет сложности, то детекция de novo интранидальных аневризм требует сложного полноценного суперселективного микроангиографического картирования всех афферентов АВМ (что особенно сложно при крупных и гигантских АВМ).

Следует отдельно отметить, что при выполнении эндоваскулярного вмешательства в структуре мальформаций выявляются интранидальные аневризмы, о существовании которых до момента операции, было неизвестно (они не были диагностированы на предоперационной ангиографии и МР-ангиографии, и были обнаружены только при интраоперационной суперселективной ангиографии непосредственно перед началом эмболизации). Кроме того, определить точное количество интранидальных аневризм, расположенных в структуре АВМ, зачастую невозможно до селективной катетеризации всех афферентов. Это обусловлено, с одной стороны, трудностями дифференцирования аневризм от патологических изгибов сосудов или варикоза вен до тех пор, пока все имеющиеся афференты отдельно не контрастированы [9]. Патогенез образования АВМ-ассоциированных аневризм при АВМ до конца не ясен и, связан с механизмами генетической и эпигенетической регуляции синтеза и ремонта коллагена в стенке артерии, подвергающейся риску формирования аневризмы, а повышение MMP9 является следствием работы этих сложных регуляторных механизмов. Тем не менее, MMP9 может быть легко определяемым предиктором формирования АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне многоэтапной эмболизации АВМ в группе больных с АВМ, уже имеющими до начала лечения АВМ-ассоциированные аневризмы. По нашим данным, в этой группе пациентов базовый высокий уровень MMP9 и его дальнейшее повышение на фоне лечения является у трети больных фактором риска новообразования АВМ-ассоциированных аневризм [21].

**Заключение:** Впервые нами был описан феномен появления АВМ ассоциированных аневризм de novo на фоне проведения эндоваскулярного лечения церебральных АВМ. При проведении поиска литературных источников нами обнаружено описание этого феномена только у педиатрических пациентов на фоне проведения радиохирургического лечения [19,20]. MMP9 может быть легко определяемым предиктором формирования АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне многоэтапной эмболизации АВМ в группе больных с АВМ, уже имеющими до начала лечения АВМ-ассоциированные аневризмы. Этот выявленный нами предиктор должен насторожить нейрохирурга и привести к проведению

детального микроангиографического картирования АВМ с целью выявления аневризм de novo. В связи с этим объем эмболизации не следует ограничивать только афферентом АВМ, так как при этом полностью сохраняется тело АВМ и перестройка гемодинамики после выключения одного афферента заключается в перераспределении нагрузки между остающимися сосудами АВМ, восстанавливая объем шунтирующей крови через мальформацию. Возникающая при этом перегрузка может быть особенно опасна при высоких значениях MMP9, создающих условия для развития аневризм.

*Работа выполнена в рамках государственного задания: разработка персонализированного подхода к эндоваскулярному лечению церебральных артериовенозных мальформаций на основе изучения молекулярных механизмов неоангиогенеза (егису 121031100282–3)*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Рожченко Лариса Витальевна /  
Rozhchenko Larisa Vitalyevna  
ORCID: 0000-0002-0974-460X

Петров Андрей Евгеньевич /  
Petrov Andrey Evgenyevich  
ORCID: 0000-0002-3112-6584

Горощенко Сергей Анатольевич /  
Goroshchenko Sergey Anatolyevich  
ORCID: 0000-0001-7297-3213

Рожченко Надежда Витальевна /  
Rozhchenko Nadezhda Vitalyevna  
ORCID: 0000-0002-8927-6235

Самочерных Константин Александрович /  
Samochnikh Konstantin Aleksandrovich  
ORCID: 0000-0003-0350-0249

Дрягина Наталья Владимировна /  
Dryagina Natalia Vladimirovna  
ORCID: 0000-0001-8595-6666

## Список литературы

- Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994 Oct;15(9):1601–5
- Amin-Hanjani S: ARUBA results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation. *Stroke.* 2014; 45:1539–1540. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.002696>
- Gross BA, Frerichs KU, Du R. J Clin. Sensitivity of CT angiography, T2-weighted MRI, and magnetic resonance angiography in detecting cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms. *Neurosci.* 2012 Aug;19(8):1093–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.11>.
- Chandran A, Radon M, Biswas S, Das K, Puthuran M, Nahser H.J. Novel use of 4D-CTA in imaging of intranidal aneurysms in an acutely ruptured arteriovenous malformation: is this the way forward? *Neurointerv Surg.* 2016 Sep;8(9): e36 <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011784>
- Fluss R, Rahme R. How reliable is CT angiography in the etiologic workup of intracranial hemorrhage? A single surgeon's experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jan; 188: 105602. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105602>
- Chapot R., Stracke P., Velas A., Nordmeyer H., Heddier M., Stauder M., et al. The pressure cooker technique for the treatment of brain AVMs. The Effect of Flow-Related Aneurysms on Hemorrhagic Risk of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery. J Neuroradiol.* 2014 Mar; 41(1):87–91. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2013.10.001>
- Hung AL, Yang W, Jiang B, Garzon-Muvdi T, Caplan JM, Colby GP, Coon AL, Tamargo RJ, Huang J. The Effect of Flow-Related Aneurysms on Hemorrhagic Risk of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery.* 2019 Oct 1;85(4):466–475 <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy360>
- El-Abtah ME, Pettitt JC, Kashkoush A, Achey R, Bain MD, Moore NZ. Endovascular Management of Arteriovenous Malformation-Associated Intracranial Aneurysms: A Systematic Literature Review. *World Neurosurg.* 2022 Aug;164:257–269. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.05>.
- Рожченко Л.В., Петров А.Е., Горощенко С.А., Бобинов В.В. Самочерных К.А. Эндоваскулярное лечение аневризм, ассоциированных с церебральными артериовенозными мальформациями. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2022;86(2): 25–35 [Rozhchenko L. V., Petrov A. E., Goroshchenko S. A., Bobinov V. V. Samocherny`x K.A. E`ndovaskulyarnoe lechenie anevrizm, associirovanny`x s cerebral`ny`mi arteriovenozny`mi mal`formაციями. «Voprosy` nejroxirurgii» imeni N.N. Burdenko. 2022;86(2): 25–35]
- Xu M, Xu H, Qin Z, Zhang J, Yang X, Xu F. Increased expression of angiogenic factors in cultured human brain arteriovenous malformation endothelial cells. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(1):443–437 <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9937-0>
- Bicer A, Guclu B, Ozkan A, Kurtkaya O, Koc DY, Necmettin P, Kilic T. Expressions of angiogenesis associated matrix metalloproteinases and extracellular matrix proteins in cerebral vascular malformations. *J Clin Neurosci.* 2010;17:232–236. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.06.008>
- Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Hahn DK, Otten ML, Hickman ZL. Systemic expression of matrix metalloproteinase-9 in patients with cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2010;66:343–348.
- Рожченко Л.В., Дрягина Н.В., Панунцев В.С., Кондратьев А.Н., Размологова О.Ю. Исследование факторов ангиогенеза при церебральных артериовенозных мальформациях с различным клиническим течением. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2014;4(1):35–41. [Rozhchenko LV, Dryagina NV, Panuntsev VS, Kondratyev AN, Razmologova OYu. Investigation of angiogenesis factors in cerebral arteriovenous malformations with different clinical pattern. *Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. prof. A.L. Polenova.* 2014;4(1):35–41. (In Russ.)].
- Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tada Y, Tsou TL, van Rooijen N, Lawton MT, Young WL, Liang EI, Nuki Y, Hashimoto T. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. *Stroke.* 2011. Vol.42. P. 173–178. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.590976>
- Sun B, Qiu H, Zhao F, Qiao N, Fan W, Lu D. The rs9509 polymorphism of MMP-9 is associated with risk of hemorrhage in brain arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci.* 2012;19:1287–1290. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.09.036>
- Gao Y., Zhao Ch, Wang J., Li H, Bo Yang B. The potential biomarkers for the formation and development of intracranial aneurysm. *J Clin Neurosci.* 2020 vol.81 (11).P.270–278. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.09.072>.
- Morgan MK, Alsahli K, Wiedmann M, et al. Factors associated with proximal intracranial aneurysms to brain arteriovenous malformations: a prospective cohort study. *Neurosurgery* 2016 Jun;78(6):787–92. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001114>.
- Flores B.C., Klinger D.R, Rickert K.L, Barnett S.L, Welch, Jonathan A White B.G., Batjer H.H., Samson D.S. Management of intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations *Neurosurg Focus.* 2014 Sep;37(3): E11. <https://doi.org/10.3171/2014.6.FOCUS.14165>.
- Koch MJ, Mahal BAV, Hadzipasic M, Fehnel KP, Chapman PH, Loeffler JS, Orbach DB, Smith ER. Dynamic Changes in Arteriovenous Malformations (AVMs): Spontaneous Growth and Resolution of AVM-Associated Aneurysms in Two Pediatric Patients. *Pediatr Neurosurg.* 2019;54(6):394–398. <https://doi.org/10.1159/000501041>
- Akai T, Torigoe K, Fukushima M, Iizuka H, Hayashi Y. De Novo Aneurysm Formation Following Gamma Knife Surgery for Arteriovenous Malformation: A Case Report. *J Neurol Surg Rep.* 2015 Jul;76(1): e105–8. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549223>
- Способ прогнозирования формирования аневризм de novo в церебральных артериовенозных мальформациях у больных с аневризмами, сочетающимися с артериовенозными мальформациями, при многоэтапной эндоваскулярной эмболизации Рожченко Л.В. Дрягина Н.В. Патент № 2783901 от 21.11.2022 [Sposob prognozirovaniya formirovaniya anevrizm de novo v cerebral`ny`x arteriovenozny`x mal`formაციях u bol`ny`x s anevrizmami, sochetayushhimisya s arteriovenozny`mi mal`formაციями, pri mnogoe`tapnoj e`ndovaskulyarnoj e`mbolizacii Rozhchenko L.V. Dryagina N.V. Patent № 2783901 от 21.11.2022]