

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ АРТЕРИАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ И АРТЕРИОВЕНОЗНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

И.В. Друк¹, В.Э. Смяловский², В.В. Троян³, Г.И. Нечаева¹, Д.В. Смяловский³, В.Б. Лоенко³

¹ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

²БУЗОО Клинический диагностический центр, Омск

³ГУЗОО Областная клиническая больница, Омск

E-mail: drukinna@yandex.ru

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PATIENTS WITH INTRACRANIAL ARTERIAL ANEURYSMS AND ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS

I.V. Druk¹, V.E. Smyalovsky², V.V. Troyan³, G.I. Nechaeva¹, D.V. Smyalovsky³, V.B. Loenko³

¹Omsk State Medical Academy

²Clinical Diagnostic Center, Omsk

³Regional Clinical Hospital, Omsk

Проведено исследование частоты встречаемости дисплазии соединительной ткани среди 136 пациентов с интракраниальными артериальными аневризмами и артериовенозными мальформациями. При сравнительной оценке выявлены особенности течения артериовенозных мальформаций и интракраниальных аневризм у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, интракраниальные артериальные аневризмы, артериовенозные мальформации.

Research of prevalence of connective tissue dysplasia was carried out in 136 patients with intracranial arterial aneurysms and arteriovenous malformations. At a comparative estimation features of arteriovenous malformations and intracranial aneurysms have been revealed in patients with connective tissue dysplasia.

Key words: connective tissue dysplasia, intracranial arterial aneurysms, arteriovenous malformations.

Введение

В общей популяции артериовенозные мальформации и интракраниальные артериальные аневризмы регистрируются с достаточно высокой частотой: частота выявления новых случаев артериовенозных мальформаций составляет 1,4 на 100000/год, интракраниальных артериальных аневризм – 10,3 на 100000/год, других сосудистых мальформаций (фистул, кавернозных мальформаций, венозных мальформаций и др.) – 2,0 на 100000/год [9]. Распространенность интракраниальных аневризм по некоторым данным достаточно высока – 1–5% [3, 17]. Артериовенозные мальформации чаще рассматриваются как врожденная сосудистая патология, наиболее часто

встречающаяся в возрасте 20–40 лет и имеющая риск разрыва 1–4 %/год [3, 8]. При вскрытии лиц, умерших от спонтанного субарахноидального кровоизлияния, мешотчатые аневризмы церебральных сосудов выявляют в 90% случаев, причем в 10–20% случаев аневризмы множественные или сочетаются с артериовенозной мальформацией [3]. В возрасте до 18 лет частота встречаемости интракраниальных аневризм оставляет 0,5–4,6%, в возрасте старше 30 лет частота достигает 3–6%, при этом у 30% пациентов выявляются множественные аневризмы [7, 11, 13, 14]. С возникновением аневризм ассоциированы варианты наследственной патологии соединительной ткани с вовлечением коллагена (поликистозная болезнь

почек, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данло I/II, IV типа, новые наследственные варианты патологии мелких сосудов, ассоциированные с аномалиями коллагена IV типа), эластических волокон (синдром Марфана, pseudoxanthoma elasticum, синдром Лойе–Дитца, бикуспидальный аортальный клапан с аневризмой восходящей аорты, синдром извитости артерий, надклапанный аортальный стеноз) и варианты наследственной патологии с генерализованным вовлечением соединительной ткани (спонтанная диссекция цервикальной артерии, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, фибромышечная дисплазия) [16]. Причины, способствующие появлению, росту и разрыву аневризм и артериовенозных мальформаций изучены недостаточно. В последние годы внимание исследователей обращено к дисплазии соединительной ткани, как возможному фактору риска формирования указанной патологии церебральных сосудов. По некоторым данным, 20% случаев внезапной смерти лиц с дисплазией соединительной ткани связано с разрывами аневризм или мальформаций церебральных сосудов [4].

Целью работы было оценить частоту выявления признаков дисплазии соединительной ткани среди пациентов с интракраниальными артериальными аневризмами и артериовенозными мальформациями.

Материал и методы

В соответствии с целью исследования, критериями включения (возраст дебюта заболевания до 45 лет, наличие артериовенозной мальформации и/или интракраниальной артериальной аневризмы по данным ангиографии сосудов мозга), критериями исключения (подтвержденный или предполагаемый по данным анамнеза травматический генез формирования и/или разрыва сосудистой аневризмы, алкоголизм, наркомания, нарушения свертывающей системы и болезни крови, васкулиты, мигрень, антикоагулянтная, антиагрегантная, тромболитическая терапия, внутричерепные опухоли) было обследовано 136 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет (на момент включения), проходивших плановое обследование и лечение в отделении нейрохирургии ГУЗОО «Областная клиническая больница»: мужчин 75, средний возраст $38,0 \pm 12,3$ лет. Артериовенозные мальформации были выявлены у 69 больных (50,7%; мужчин 40), интракраниальные артериальные аневризмы – у 68 пациентов (49,6%; мужчин 36), в том числе сочетание артериовенозной мальформации и аневризмы – у 1 пациентки. Средний возраст, в котором была выявлена указанная сосудистая патология, при артериовенозных мальформациях составил $26,5 \pm 10,4$ лет, при аневризмах церебральных сосудов – $40,8 \pm 12,1$. В общей группе пациентов у 89 больных (65,4%) в анамнезе имелись указания на перенесенные субарахноидальные кровоизлияния, в том числе повторные у 10 пациентов. 43 пациентам проводилось хирургическое лечение сосудистой патологии, в том числе клипирование сосудов ($n=8$), эндоваскулярная эмболизация микроспиральями ($n=25$), стереотаксическая

радиохирургия ($n=6$), стентирование сосуда ($n=2$), укрепление стенок аневризмы ($n=1$), а также паллиативное вентрикулоцистостернальное шунтирование по Торкильдсену ($n=3$), трепанацию черепа с целью удаления гематомы ($n=3$). 21 больной, находясь под наблюдением эпилептолога, постоянно получал противосудорожную терапию. Заключение о наличии дисплазии соединительной ткани делалось на основании данных осмотра (астенический тип конституции, долихостеномелия, арахнодактилия, деформации грудной клетки, позвоночника, конечностей, плоскостопие, гипермобильность суставов, тонкая, гиперэластичная кожа, кожные стрии, келоидные рубцы, признаки флебопатии верхних и нижних конечностей и пр.), дополнительных методов обследования (птозы внутренних органов, нарушения рефракции, пролапсы клапанов сердца, варикозная болезнь, аневризмы сосудов и пр.) с проведением дифференциальной диагностики между синдромными формами и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. С целью выявления возможного влияния системного дисморфогенеза соединительной ткани на формирование и особенности течения сосудистой патологии головного мозга по результатам обследования все пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с дисплазией соединительной ткани и группа пациентов без проявлений системной наследственной соединительнотканной патологии. Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот, средних значений признака в двух независимых выборках использовались критерий Манна–Уитни, двусторонний точный критерий Фишера. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты

При обследовании общей группы пациентов признаки системной вовлеченности соединительной ткани (дисплазии соединительной ткани) были выявлены у 40 пациентов (29,4%): средний возраст в группе $28,6 \pm 8,1$ лет, 23 мужчины. Проявления дисплазии соединительной ткани характеризовались наличием следующих признаков в различных сочетаниях:

- астеническая конституция ($n=36$);
- долихостеномелия ($n=18$);
- арахнодактилия ($n=1$);
- продольное плоскостопие ($n=16$);
- сколиоз позвоночника ($n=31$), в том числе S-образный сколиоз ($n=3$), кифосколиоз ($n=6$);
- сглаженность физиологических изгибов позвоночника ($n=1$);
- деформации грудной клетки – килевидная ($n=1$), воронкообразная ($n=5$);
- гипермобильность суставов ($n=16$);
- флебопатия верхних и/или нижних конечностей ($n=19$);
- тонкая кожа и кожные атрофические стрии ($n=26$);

- пролапсы и миксоматозная дегенерация клапанов сердца (n=16);
- ранний остеохондроз позвоночника (n=10);
- нефроптоз (n=4);
- миопия/миопический астигматизм (n=15);
- дисфункция автономной нервной системы (n=4).

Кроме того у 5 пациентов были выявлены малые аномалии развития сердца в виде аномально расположенных хорд левого желудочка; 1 пациент имел поликистоз почек. Соотношение частот выявленных признаков дисплазии соединительной ткани в рассматриваемой группе пациентов в целом соответствует ранее описанным наблюдениям: деформации позвоночника, плоскостопие – наиболее часто встречающиеся в общей популяции признаки дисморфогенеза соединительной ткани, пролапсы клапанов сердца – одно из характерных проявлений дисплазии соединительнотканых структур сердца, воронкообразная деформация грудной клетки встречается в несколько раз чаще, чем килевидная [1]. Сравнительная оценка частоты встречаемости дисплазии соединительной ткани в группе пациентов с патологией церебральных сосудов и в общей популяции затруднительна в связи отсутствием общепринятых критериев диагностики системной соединительнотканной дисплазии. Однако представления о распространенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани можно составить по косвенным данным – сведениям о распространенности отдельных признаков дисморфогенеза соединительной ткани, частоте сочетания различных признаков по данным отечественных и зарубежных наблюдений. В частности, по некоторым данным, распространенность идиопатических сколиозов в общей популяции составляет 1,9–3,0% [5], что в несколько раз меньше, чем зарегистрировано в нашем наблюдении (31/135; 22,8%). Полученные нами данные вполне соотносятся с данными Лебедевой Е.Р. (2007), выявившей сколиозы позвоночника у 44,7% пациентов с интракраниальными аневризмами [2]. Следует отметить, что у всех пациентов с диагностированным сколиозом в нашей группе больных имелись и другие признаки дисморфогенеза соединительной ткани, что позволяло говорить о системном характере процесса. Обращала на себя внимание высокая встречаемость флебопатии и особенностей кожи (13,9 и 19,1%, соответственно), традиционно описываемых в контексте изменения соединительнотканых структур (тонкая, гиперэластичная кожа, атрофические стрии). Признаки дисморфогенеза соединительной ткани встречались в 37,3% случаев среди пациентов, имеющих артериовенозные мальформации головного мозга и в 21,7% случаев среди пациентов с интракраниальными артериальными аневризмами.

Для оценки особенностей течения патологии церебральных сосудов мы провели анализ основных клинических характеристик пациентов, разделив их на 2 группы: группа пациентов с артериовенозными мальформациями, интракраниальными артериальными аневризмами и признаками дисплазии соединительной ткани (n=40; мужчин 23 (57,5%)); средний возраст на момент включения в исследование $28,6 \pm 8,1$ лет) и группа пациентов с патологией церебральных сосудов без диспла-

зии соединительной ткани (n=96; мужчин 53 (55,2%); средний возраст на момент включения в исследование $42,1 \pm 11,6$ лет). Артериовенозные мальформации регистрировались статистически достоверно чаще в группе пациентов с сосудистой патологией и дисплазией соединительной ткани в сравнении с группой пациентов без дисплазии соединительной ткани (65,0%, 26/40 случаев и 44,8%, 43/96 случаев соответственно, $p=0,039$). Исходя из того, что артериовенозные мальформации являются вариантом цереброваскулярной дисгенезии, данное наблюдение можно трактовать в контексте известных факторов более высокой частоты регистрации среди пациентов с дисплазией соединительной ткани пороков и малых аномалий развития [1]. Однако следует отметить, что исследования последних лет предоставляют множество свидетельств, что артериовенозные мальформации растут или регрессируют, формируются *de novo*, что косвенно указывает на вероятность их постнатального генеза [19]. По некоторым данным указанная сосудистая патология является не врожденной аномалией, а результатом активации ангиогенетических и провоспалительных факторов [6]. Согласно гипотезе формирования артериовенозных мальформаций Н. Kim et al. (2009), любой пусковой фактор (провоспалительные цитокины, факторы ангиогенеза) при воздействии на сосуд одновременно активизирует и процессы стабилизации, в результате чего, несмотря на имеющийся потенциал сосудистого дисгенеза, “стабильный нормальный фенотип” сосуда сохраняется. Однако в случае некоего предсуществующего фонового состояния сосуда стабилизации не происходит, формируется сосудистая дисплазия, артериовенозное шунтирование, как следствие, усиление действия одного из иницирующих факторов – гемодинамической нагрузки, активируются ферментные системы (прежде всего, матриксные металлопротеиназы), формируется артериовенозная мальформация и, возможно, таким же образом повышается риск ее разрыва [12]. Вероятно, в контексте этой гипотезы диспластикозависимые изменения сосудистой стенки вполне могут выступать своеобразным фоном, повышающим вероятность формирования артериовенозных мальформаций головного мозга и, в этом случае, данная патология может рассматриваться как проявление сосудистого синдрома дисплазии соединительной ткани.

В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий между группами по среднему возрасту диагностики сосудистой патологии, гендерным особенностям, одинаково редко в обеих группах встречались множественные мальформации (табл. 1).

В единственном наблюдении, в группе пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани имелась артериовенозная мальформация в сочетании с множественными интракраниальными аневризмами правой задней мозговой артерии. Взаиморасположение артериовенозной мальформации (в бассейне задней мозговой и позвоночной артерий) и трех мешотчатых артериальных аневризм (проксимальный, средний и дистальный отделы правой задней мозговой артерии) в этом случае позволяли предполагать гемодинамический характер формирования аневризм вторично по отношению к существующей артериовенозной мальформацией.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга

	Пациенты с дисплазией соединительной ткани, n=26	Пациенты без дисплазии соединительной ткани, n=43	p
Средний возраст диагностики	22,27±6,58	28,51±11,61	1,000**
Мужчины	14 (53,85%)	23 (53,49%)	1,000*
Дебют, эпилепсия	6 (23,08%)	14 (32,56%)	0,585*
Дебют, субарахноидальное кровоизлияние	15 (57,69%)	14 (32,56%)	0,048*
Дебют, общемозговой синдром	4 (15,38%)	14 (32,56%)	0,159*
Множественные артериовенозные мальформации	1 (3,85%)	1 (2,33%)	1,000*
Субарахноидальные кровоизлияния, всего	13 (50,0%)	20 (46,51%)	0,808*
Субарахноидальные кровоизлияния повторные	2 (7,69%)	3 (6,98%)	0,629*
Операции	15 (57,69%)	14 (32,56%)	0,048*
Размер мальформации (по Spetzler-Martin, 1986)			
1 балл	6 (23,08%)	18 (41,86%)	0,127*
2 балла	9 (34,62%)	18 (41,86%)	0,617*
3 балла	10 (38,46%)	6 (13,95%)	0,037*
Локализация в задних отделах (позвоночная, базилярная, задняя мозговая артерии)	13 (50,0%)	17 (39,53%)	0,457*
Сочетание с интракраниальной артериальной аневризмой	1 (3,85%)	0	1,000*
Артериальная гипертензия в анамнезе	2 (7,69%)	13 (30,23%)	0,036*

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с интракраниальными артериальными аневризмами

	Пациенты с дисплазией соединительной ткани, n=15	Пациенты без дисплазии соединительной ткани, n=53	p
Средний возраст диагностики	27,2±7,9	41,0±7,2	0,513**
Мужчины	8 (53,3%)	29 (54,7%)	1,000*
Дебют, субарахноидальное кровоизлияние	12 (80,0%)	36 (67,9%)	0,525*
Множественные аневризмы	8 (53,3%)	8 (15,9%)	0,005*
Субарахноидальные кровоизлияния	12 (80,0%)	38 (71,7%)	0,742*
Субарахноидальные кровоизлияния, повторные	3 (20,0%)	1 (1,9%)	0,031*
Операции	5 (33,3%)	18 (33,9%)	1,000*
Размеры аневризм			
до 5 мм	0	22 (41,5%)	0,001*
5–10 мм	9 (60,0%)	22 (41,5%)	0,248*
более 10 мм	6 (40,0%)	9 (16,9%)	0,079*
Локализация аневризмы			
Средняя мозговая артерия	4 (26,7%)	13 (24,5%)	1,000*
Внутренняя сонная артерия	2 (13,3%)	14 (26,4%)	0,492*
Передняя мозговая артерия	0	4 (7,5%)	0,569*
Передняя соединительная артерия	0	9 (16,9%)	0,189*
Передняя мозговая – передняя соединительная артерия	5 (33,3%)	9 (16,9%)	0,275*
Позвоночная артерия	1 (6,7%)	2 (3,8%)	0,533*
Базилярная артерия	0	1 (1,9%)	1,000*
Задняя мозговая артерия	3 (20,0%)	1 (1,9%)	0,031*
Сочетание с артериовенозной мальформацией (гемодинамически связанные сосуды)	1 (6,7%)	0	0,221*

Анализ анамнестических данных продемонстрировал, что в обеих группах поводом к дополнительному обследованию пациентов, позволившему выявить патологию церебральных сосудов, была эпилепсия или общемозго-

вые симптомы (как правило, частая интенсивная головная боль, головокружение).

Обращало на себя внимание то, что в группе пациентов с дисплазией соединительной ткани достоверно чаще

первым проявлением артериовенозной мальформации было субарахноидальное кровоизлияние, догеморрагический период протекал бессимптомно. До сих пор попытки определить связь между анатомо-функциональными характеристиками артериовенозных мальформаций и риском кровоизлияния дают противоречивые результаты, причины изменений риска кровоизлияния остаются непонятными [1]. В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий по локализации сосудистых мальформаций между группами: центральная локализация и расположение в задних отделах сосудистой системы мозга регистрировалась с одинаковой частотой. По некоторым данным, риск кровоизлияния выше при небольшом размере артериовенозной мальформации [1]. По нашим данным среди пациентов с дисплазией соединительной ткани достоверно чаще выявлялись крупные мальформации, размер которых превышал 6 см (3 балла по Spetzler-Martin, 1986), значимо реже в группе пациентов с дисплазией соединительной ткани имелся анамнез артериальной гипертензии (табл. 1), что косвенно может свидетельствовать о меньшей значимости гемодинамических факторов и возможном преобладании факторов, непосредственно обусловленных особенностями сосудистой стенки.

Сравнительный анализ особенностей формирования и клинического течения интракраниальных аневризм в рассматриваемых группах пациентов также выявил некоторые статистически значимые различия. Так, в группе пациентов с дисплазией соединительной ткани достоверно чаще регистрировались множественные аневризмы, что подтверждает системный распространенный характер диспластико-зависимых изменений сосудистой стенки (табл. 2).

В связи с тем, что по некоторым данным аневризмы бывают множественными в 20% случаев [3], обращает на себя особое внимание, что в нашем наблюдении множественные аневризмы регистрировались практически у каждого второго пациента, имеющего признаки дисплазии соединительной ткани (53,3%). Кроме того, в указанной группе пациентов достоверно реже регистрировались мелкие аневризмы (до 6 мм), которые по данным исследований встречаются наиболее часто (до 56,8% случаев, по наблюдениям Jeong Y.G. et al. [10]). Учитывая, что в целом причиной субарахноидального кровоизлияния у большинства пациентов является именно разрыв интракраниальной аневризмы [3], особое значение имеет оценка характеристик аневризмы, ассоциированных с повышенным риском ее разрыва. Так, риск разрыва увеличивается при анамнестических данных о кровотоке в 10 раз, при больших размерах (1% в год при аневризме более 10 мм), а также аневризмах сосудов основания мозга и задней соединительной артерии [15]. Локализация аневризмы в задних отделах (позвоночная артерия, базилярная артерия, задняя мозговая артерия) – достоверный фактор риска разрыва [18]. В нашем исследовании, действительно, среди пациентов с дисплазией соединительной ткани достоверно чаще регистрировались аневризмы задней мозговой артерии, однако небольшое количество наблюдений не позволяет сделать однозначное заключение о значимости этого

факта. Таким образом, анализируемые традиционные характеристики аневризм в сравниваемых нами группах пациентов (размеры, локализация) в целом не позволяют подтвердить установленные ранее закономерности риска разрыва интракраниальных аневризм. Обращает на себя внимание, что при отсутствии достоверных различий в частоте субарахноидальных кровоизлияний, пациенты с дисплазией соединительной ткани статистически значимо чаще переносили повторные субарахноидальные кровоизлияния, что может быть связано как с множественностью аневризм, так и с особенностями самой сосудистой стенки, обусловленными системной дисплазией соединительной ткани.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования получены свидетельства высокой частоты регистрации признаков дисплазии соединительной ткани среди пациентов с патологией церебральных сосудов. Артериовенозные мальформации и интракраниальные артериальные аневризмы, как проявления сосудистого синдрома системной дисплазии соединительной ткани, характеризуются более частым формированием сосудистых мальформаций крупных размеров (более 6 см), достоверно чаще манифестирующих развитием субарахноидального кровоизлияния, а также значимо более частым развитием множественных аневризм интракраниальных артерий и повторных субарахноидальных кровоизлияний, связанных с разрывом аневризм.

Литература

1. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти : дис. ... докт. мед. наук. – Омск, 2005. – 432 с.
2. Лебедева Е.Р. Интракраниальные аневризмы: факторы риска, ранняя диагностика : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Пермь, 2007. – 50 с.
3. Тул Д.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга : руководство для врачей / пер. с англ. ; под ред. акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт. – 6-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 608 с.
4. Шилова М.А., Конев В.П., Царегородцев А.Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5. – С. 33–35.
5. Albanese S.A. Idiopathic scoliosis: etiology and evaluation // Orthopaedic knowledge update pediatrics. – American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2002. – P. 287–296.
6. Chen Y., Zhu W., Bollen A.W. et al. Evidence for inflammatory cell involvement in brain arteriovenous malformations // Neurosurgery. – 2008. – Vol. 62. – P. 1340–1349.
7. Ellamushi H.E., Grieve J.P., Jager H.R. et al. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms // J. Neurosurg. 2001. – Vol. 94. – P. 728–732.
8. Fleetwood I.G., Steinberg G.K. Arteriovenous malformations // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 863–873.
9. Gabriel R.A., Kim H., Sidney S. et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 21–26.

10. Jeong Y.G., Jung Y.T., Kim M.S. et al. Size and location of ruptured intracranial aneurysms // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2009. – Vol. 45. – P. 11–15.
11. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 392–397.
12. Kim H., Pawlikowska L., Chen Y. et al. Young brain arteriovenous malformation biology relevant to hemorrhage and implication for therapeutic development // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 95–97.
13. Meyer F.B., Sundt T.M. Jr., Fode N.C. et al. Cerebral aneurysms in childhood and adolescence // J. Neurosurg. – 1989. – Vol. 70. – P. 420–425.
14. Qureshi A.I., Suarez J.I., Parekh P.D. et al. Risk factors for multiple intracranial aneurysms // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 43. – P. 22–26.
15. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of surgical intervention // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1725–1733.
16. Vanakker O.M., Hemelsoet D., De Paepe A. Hereditary connective tissue diseases in young adult stroke: A comprehensive synthesis // Stroke Res. Treat. – 2011. – Vol. 2011. – (Article ID: 712903).
17. Wiebers D.O., Whisnant J.P., Huston J.I. et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P.103–110.
18. Wermer M.J., Van der Schaaf I.C., Algra A. et al. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P.1404–1410.
19. Young W.L., Yang G.Y. Are there genetic influences on sporadic brain arteriovenous malformations? // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2740–2745.

Поступила 14.04.2011