

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «07» марта 2019 года
Протокол №57

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код МКБ-10:

Q28.2	–	Артериовенозный порок развития церебральных сосудов
-------	---	---

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотр 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АВМ	–	артериовенозная мальформация
АД	–	артериальное давление
КТ	–	компьютерная томография
МРА	–	магнитно-резонансная ангиография
МРТ	–	магнитно-резонансная томография

1.4 Категория пациентов: взрослые, дети.

1.5 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или; Неконтролируемое исследование или; Мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.6 Пользователи протокола: нейрохирурги, неврологи, терапевты.

1.7 Определение:

Артериовенозные мальформации – являются врожденной аномалией развития сосудистой системы головного мозга и представляют собой различной формы и величины клубки, образованные вследствие беспорядочного переплетения патологических сосудов. В артериовенозных мальформациях чаще всего отсутствует капиллярная сеть, вследствие чего осуществляется прямое шунтирование крови из артериального бассейна в систему поверхностных и глубоких вен.

1.8 Классификация: Артериовенозные мальформации подразделяются по величине, локализации и типу венозного дренажа. Есть несколько схем классификации, наиболее употребляемая – это Классификация артериовенозных мальформаций по Spetzler-Martin, 1986 г.

По Размеру

Мелкая до 3 см	1	балл
Большая 3 - 6 см	2	балла
Гиганская Более 6 см	3	балла
<i>По локализации:</i>		
Вне функционально значимой зоны*	0	баллов
В пределах функционально значимой зоны	1	балл
<i>По характеру дренирования:</i>		
Отсутствие глубоких дренирующих вен	0	баллов
Наличие глубоких дренирующих вен**	1	балл

* Функционально значимые зоны – сенсомоторная зона, центры Брока и Вернике, затылочные доли, таламус, глубинные структуры височной доли, ствол.

** Глубокие венозные коллекторы – дренирующие вены, впадающие в систему большой вены мозга, прямого синуса.

По этой системе существует 5 градаций мальформации отражающих возрастающую сложность ангио-архитектуры мальформации и соотношения анатомических структур.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии:

NB! Специфическим клиническим проявлением АВМ у детей первых месяцев жизни является сердечная недостаточность, макроцефалия, гидроцефалия, что особенно характерно для АВМ области вены Галена.

Жалобы и анамнез:

- Приступы судорог
- Головные боли
- Рвота
- Очаговая неврологическая

симптоматика ОНМК в анамнезе

Физикальное обследование: Каких-либо внешних изменений при отсутствии сопутствующей патологии не наблюдается.

Лабораторные исследования: Нет специфичных изменений лабораторных показателей при артериовенозной мальформации головного мозга.

Инструментальные исследования:

Артериовенозные мальформации сосудов головного мозга проявляются характерными признаками по данным МРТ. МР-исследование в режимах T1, и T2 и режимах, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI: T2*GRE, SWAN). Основным симптомом АВМ являются друзы гипоинтенсивных очагов округлой формы, соответствующие по форме и размерам клубку АВМ, и линейные извитые структуры, характеризующиеся отсутствием сигнала. При наличии перенесенного кровоизлияния в анамнезе на SWI-взвешенных томограммах обнаруживается гиперинтенсивный фокус от метгемоглобина или гипоинтенсивная «корона» от гемосидерина (в зависимости от давности кровотечения).

КТ Ангиография является золотым стандартом в выявлении артериальной и венозной анатомии артериовенозной мальформации, которая позволяет планировать операционную тактику.

NB! При диагностике АВМ вне разрыва приоритет отдают МР-исследованию головного мозга. Церебральную ангиографию проводят после определения показаний к хирургическому вмешательству.

Показания для консультации специалистов:

- невропатолога при неврологических симптомах, судорожных проявлениях или подозрении на сопутствующую неврологическую патологию;
- терапевта и кардиолога при подготовке к операции и патологии сердца;
- окулиста при зрительных нарушениях;
- показания к консультации других специалистов при выявлении другой профильной патологии.

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Дифференциальный диагноз может проводиться между артериовенозной мальформацией, опухольями головного мозга и кавернозными ангиомами на этапе клинического обследования.

	Артериовенозная мальформация	Опухоль головного мозга	Кавернозная ангиома
Жалобы	Приступы судорог Головные боли Очаговая неврологическая симптоматика ОНМК в анамнезе	Приступы судорог Головные боли Очаговая неврологическая симптоматика	Приступы судорог Головные боли Очаговая неврологическая симптоматика ОНМК в анамнезе
МРТ	МРТ характеризуется высокой чувствительностью в выявлении артериовенозной мальформации, при этом может иметь место пустотный сигнал в T1 и T2 режимах, часто со следами гемосидерина	Высокоинформативная в выявлении опухоли мозга. Чувствительность зависит от вида опухоли	МРТ является золотым стандартом в выявлении каверномы
КТ	КТ обладает низкой чувствительностью в выявлении артериовенозной мальформации, однако КТА высокоинформативна.	КТ информативна при выявлении объемного воздействия на головной мозг.	КТ обладает низкой чувствительностью в выявлении кавернозной ангиомы

Ангиография	Ангиография является золотым стандартом в выявлении артериальной и венозной анатомии артериовенозной мальформации. Позволяет почти в 100% случаев установить диагноз. Выявляются характерные питающие и дренирующие сосуды. Выявляются характерные питающие и дренирующие сосуды	При богато васкуляризованных опухолях может быть специфическая сосудистая тень. В опухолях может быть специфическая сосудистая тень.	Ангиография не является методом выбора в диагностике каверном. Нет характерной сосудистой стромы каверном. Нет характерной сосудистой стромы
-------------	--	--	--

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: НЕТ.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- наличие у больного артериовенозной мальформации сосудов головного мозга, выявленной по данным МРТ, КТ или ангиографии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- внутричерепное кровоизлияние из артериовенозной мальформации.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Цели лечения: исключение артериовенозной мальформации из кровотока для снижения риска кровоизлияния. Выключение АВМ из кровотока может выполняться в один этап (микрохирургическое иссечение или эмболизация) или разбиваться на несколько этапов при эндоваскулярной эмболизации.

5.1 Немедикаментозное лечение:

при иссечении артериовенозной мальформации из кровотока ограничений в режиме и диете не предусматривается при отсутствии сопутствующей патологии. При имевшем место внутричерепном кровоизлиянии

предусматривается нейрореабилитационное лечение по показаниям. Между этапами эмболизации и после радиохирургии предусматривается охранительный режим до полного тромбирования артериовенозной мальформации.

динамическое наблюдение (при артериовенозных мальформациях высокой градации с минимальной симптоматикой).

5.2 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения) при использовании эмболизатов на основе этиленвинилалкоголя)

Фармако-терапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Примечание	Уровень доказанности
Стероидные гормоны	Дексаметазон (глюкокортикостероид)	Интраоперационно до 16 мг или после операции 4-12 мг по схеме до 3 суток При отеке мозга начальная доза 8-16 мг в/в, затем по 4 мг каждые 6 ч в/м или в/в до устранения симптомов; дозу снижать через 2-4 суток, постепенно отменять в течение 5-7 сут (BNF). Дозы и интенсивность противоотечной терапии определяются индивидуально на основании клинической симптоматики и данных нейровизуализации (КТ или МРТ).	—	В
анальгетики		Применяется при болях. Суточная доза при в/в составляет 200-300	—	В

	Кетопрофен (НПВС)	мг (не должна превышать 300 мг), далее пероральное применение пролонгированные капсулы 150мг 1 р/д, или капс. Таб. 100 мг 2 р/д. Длительность общего применения не должна превышать 5-7 дней.		
--	-------------------	---	--	--

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Примечание	Уровень доказанности
Блокатор кальциевых каналов	Нимодипин	30 мг по 1 таб до 3-6 раз/сут до купирования церебрального вазоспазма.	При признаках церебрального вазоспазма (3-14 сутки разрыва, послеоперационный период микрохирургических операций) до купирования церебрального вазоспазма.	В
Гастропротектор	Омепразол (ингибитор протонной помпы) <i>или</i>	40 мг один раз в сутки внутривенно капельно в течение 20-30 минут. 20-40 мг в сутки per os.	По показаниям	А
Гастропротектор	Фамотидин	20 или 40 мг в сутки	По показаниям	А

ектор	(H ₂ – гистаминоблокатор)	в/в медленно в течение 2 мин.		
Противосудорожные	Карбамазепин (противосудорожное средство) <i>или</i>	В начале лечения по 100-200 мг 1-2 раза в сутки с медленным повышением до достижения оптимального эффекта (не более чем на 200 мг/сут с интервалом 1 нед) до эффективной дозы - по 400 мг 2-3 раза в сутки.	По показаниям	А
Противосудорожные	Вальпроевая кислота (противосудорожное средство)	Начальная доза при монотерапии для взрослых – 5-15 мг/кг в сутки в 2 приема, независимо от приема пищи (по 600 мг/сут). Дозу повышают на 5-10 мг/кг в неделю. Максимальную дозу – 30 мг/кг в сутки можно увеличить до 60 мг/кг в сутки (при возможности организации контроля за концентрацией в плазме). Можно вводить внутривенно струйно по 400-800 мг или внутривенно капельно, из расчета 25 мг/кг в течение 24, 36, 48 ч. При решении перейти на внутривенное применение после приема внутрь	По показаниям	А

		первое введение проводят в дозе 0,5-1 мг/кг в час через 4-6 ч после последнего приема внутрь.		
--	--	---	--	--

Медикаментозная терапия при микрохирургическом лечении:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Примечание	Уровень доказанности
цефалоспорины *	Цефазолин	Антибактериальная профилактика – за 1 час до операции внутривенное введение Цефазолин 2 г за 1 час до разреза или Цефуросим 1,5 или 2,5 г за 1 час до разреза. Если операция длится более 3 часов – повторно через 6 и 12 часов от первой дозы в аналогичной дозе.	–	А
анальгетик	Кетопрофен (НПВС)	Суточная доза при в/в составляет 200-300 мг (не должна превышать 300 мг), далее пероральное применение пролонгированные капсулы 150мг 1 р/д, или капс. Таб. 100 мг	По показаниям	В

		2 р/д. Длительность общего применения не должна превышать 5-7 дней.		
--	--	---	--	--

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Примечание	Уровень доказанности
Блокатор кальциевых каналов	Нимодипин	30 мг по 1 таб до 3-6 раз/сут до купирования церебрального вазоспазма.	При признаках церебрального вазоспазма (3-14 сутки разрыва, послеоперационный период микрохирургических операций) до купирования церебрального вазоспазма.	В
Гастропротектор	Омепразол (ингибитор протонной помпы) <i>или</i>	40 мг один раз в сутки внутривенно капельно в течение 20-30 минут. 20-40 мг в сутки per os.	По показаниям	А
Гастропротектор	Фамотидин (H ₂ – гистаминоблокатор)	20 или 40 мг в сутки в/в медленно в течение 2 мин.	По показаниям	А
Противосудорожные	Карбамазепин (противосудорожное средство) <i>или</i>	В начале лечения по 100-200 мг 1-2 раза в сутки с медленным повышением до достижения	По показаниям	А

		оптимального эффекта (не более чем на 200 мг/сут с интервалом 1 нед) до эффективной дозы - по 400 мг 2-3 раза в сутки.		
Противосудорожные	Вальпроевая кислота (противосудорожное средство)	Начальная доза при монотерапии для взрослых – 5-15 мг/кг в сутки в 2 приема, независимо от приема пищи (по 600 мг/сут). Дозу повышают на 5-10 мг/кг в неделю. Максимальную дозу – 30 мг/кг в сутки можно увеличить до 60 мг/кг в сутки (при возможности организации контроля за концентрацией в плазме). Можно вводить внутривенно струйно по 400-800 мг или внутривенно капельно, из расчета 25 мг/кг в течение 24, 36, 48 ч. При решении перейти на внутривенное применение после приема внутрь первое введение проводят в дозе 0,5-1 мг/кг в час через 4-6 ч после последнего приема внутрь.	По показаниям	А

5.3 Хирургическое вмешательство:

Методы лечения артериовенозных мальформаций.

- хирургические: микрохирургического иссечение АВМ, эндоваскулярные вмешательства.
- радиохирургическое.
- комбинированное лечение (эмболизация+ иссечение, эмболизация + радиохирургия).

Микрохирургическое лечение.

Целью операции является полное иссечение артериовенозной мальформации.

Эндоваскулярное лечение.

Эмболизация артериовенозной мальформации. Тотальная или частичная. Также возможна таргетная эмболизация – потоковой аневризмы или высокопоточной фистулы в составе АВМ.

В качестве эмболизирующих материалов в настоящее время используются:

- смесь цианоакрилатов (nBCA, Glubran, Сульфакрилат) с жирорастворимым контрастным веществом (Липиодол) в соотношении от 1:0 до 1:5, с добавлением микронизированного порошка тантала в качестве контрастирующего вещества (TruFill nBCA);
- этиленвинилалкоголь сополимер (EVOH), растворенный в диметилсульфоксиде (Onyx, Squid, Phil);
- микроспирали

Эмболизация может состоять из нескольких этапов. Интервал между этапами эмболизации определяется нейрохирургом в зависимости от степени эмболизации, скорости остаточного кровотока и артериовенозного шунтирования, характера венозного оттока, наличия интранидальных аневризм.

Артериовенозная мальформация сосудов головного мозга.	Q28.2, Q28.3, I61	Рентгенэндоваскулярная	Эмболизация артериовенозной мальформации (клей)	39.72 Эндоваскулярное восстановление Или окклюзия Сосудов головы и Шеи.
				39.794 Эндоваскулярная Эмболизация сосудов

			Эмболизация артериовенозной мальформации (эмболизирующий агент) с последующим микрохирургическим иссечением.	39.75 Эндоваскулярная эмболизация или окклюзия сосудов головы и шеи с использованием платиновых спиралей (аневризмы, АВМ, фистулы)
				38.61 Другие виды иссечения интракраниальных сосудов
				38.62 Другие виды иссечения сосудов головы и шеи
				39.794 Эндоваскулярная эмболизация сосудов
			Микрохирургическое иссечение артериовенозной мальформации.	38.61 Другие виды иссечения интракраниальных Сосудов
				38.62 Другие виды иссечения сосудов

				ГОЛОВЫ И ШЕИ
--	--	--	--	--------------

Показания к радиохирургии:

1. Мальформации диаметром менее 3 см, недоступные для прямого хирургического удаления или эмболизации.

2. Остатки артериовенозной мальформации того же размера после прямых или эндоваскулярных операций.

Возможно также проведение комбинированного лечения артериовенозной мальформации: эмболизация + иссечение, эмболизация + радиохирургия.

5.4 Дальнейшее ведение:

После операции иссечения или эмболизации артериовенозной мальформации, как правило, проводится КТ головного мозга для исключения возможных геморрагических или ишемических осложнений.

По показаниям проводится МРТ и МРА головного мозга после операции.

При полном иссечении артериовенозной мальформации контрольные МРТ + МР или КТ ангиографии проводятся в срок до 6 месяцев.

При иссечении артериовенозной мальформации на фоне кровоизлияний контрольные МРТ или КТ проводятся в сроки через 3 месяца.

При полностью эмболизированной артериовенозной мальформации контрольные ангиографии или МРТ+МР или КТ ангиографии проводятся через 3-6 месяцев.

Профилактические мероприятия:

Профилактика нейрохирургических осложнений:

- ишемический инсульт. При выполнении эндоваскулярных операций применение промывной системы высокого давления, соблюдение технических правил выполнения операции для контроля миграций эмболизирующих агентов. Для профилактики тромбоза дренажных вен (определяется нейрохирургом) при закрытии артериовенозных фистул с варикозно расширенными венами – гепаринотерапия (гепарин натрий 5000 Ед. подкожно 4 раза в сут. или надропарин кальций 0,3 подкожно до 2 раз в сут, до 5 дней). При возникновении тромбоза использование тромболитиков (тканевой активатор плазминогена) в течение первых 3 часов и механической тромбэкстракции в течение первых 6 часов. При микрохирургических вмешательствах – контроль при установке сосудистых клипс, тщательный контроль на гемостаз для профилактики вторичного церебрального вазоспазма, избегать избыточной и продолженной тракции головного мозга.

- геморрагический инсульт. Мониторинг АД во время операции. Эндovasкулярные операции: при выполнении эмболизаций клеевыми композициями и эмболизациях АВМ, соблюдение технических правил выполнения операций – навигации микрокатетеров и микропроводников строго под контролем флюороскопии, контролируемое введение эмболизирующих агентов. Использование микрокатетеров с отделяемым концом при эмболизации АВМ из длинных и извитых афферентов.
- при микрохирургических вмешательствах – тщательный контроль на гемостаз, избегать избыточной и продолженной тракции головного мозга, избегать травмы вен и паренхимы мозга.
- профилактика наружных кровотечений и пульсирующих гематом. для профилактики кровотечений из области пункции бедренной артерии – компрессия бедренной артерии в области пункции не менее 10 минут, давящая повязка на место пункции артерии на срок не менее 7 часов, груз 1 кг на область пункции артерии на 2 часа, постельный режим на срок 12 часов.
- профилактика раневых инфекций. соблюдение правил асептики и антисептики. рациональная индивидуальная антибиотикопрофилактика и антибактериальная терапия.
- профилактика судорог: рациональная индивидуальная антиконвульсантная терапия.

5.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- полное иссечение артериовенозной мальформации.
- выключение артериовенозной мальформации из кровотока путем эмболизации.
- снижение скорости кровотока в артериовенозной мальформации, снижение скорости артериовенозного шунтирования, выключение интранидальных аневризм при частичной эмболизации артериовенозной мальформации.
- уменьшение болевого синдрома.
- урежение частоты судорог.
- уменьшение выраженности неврологических проявлений, обусловленных синдромом обкрадывания кровотока.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

6.1 Список разработчиков протокола:

1) Махамбетов Ербол Таргынoвич. – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующий отделением сосудистой и функциональной нейрохирургии АО «Национальный центр нейрохирургии»;

- 2) Нуриманов Чингиз Сагадатович. – врач - нейрохирург II квалификационной категории отделения сосудистой и функциональной нейрохирургии АО «Национальный центр нейрохирургии»;
- 3) Шпеков Азат Салимович – врач - нейрохирург I квалификационной категории отделения нейрохирургии РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан»;
- 4) Суров Владимир Константинович – магистр фармакологии, клинический фармаколог АО «Национальный центр нейрохирургии».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Дюсембеков Ермек Кавтаевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нейрохирургии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», заведующий нейрохирургическим отделением ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» г.Алматы.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J. Neurosurgery* 65:476-483, 1986.
2. Brown RD, Wiebers DO, Forbes G, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1988;68:352–357
3. Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations: a review. *Neurosurgery.* 1985;16:421–430
4. Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. *J Neurosurg.* 1996;85:29–32
5. Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD Jr, Kondziolka D, Rosenwasser R, Young WL, Hademenos G, Stroke Council, American Stroke Association: AHA scientific statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 34:1458–1471, 2001.
6. Hernesniemi, Juha A.; Dashti, Reza; Juvela, Seppo; Väärt, Kristjan; Niemelä, Mika; Laakso, Aki. Natural History of Brain Arteriovenous Malformations: A Long-Term Follow-Up Study of Risk of Hemorrhage in 238 Patients *Neurosurgery.* 63(5):823-831, November 2008
7. Natarajan, Sabareesh K.; Ghodke, Basavaraj; Britz, Gavin W.; Born, Donald E.; Sekhar, Laligam N. Multimodality Treatment of Brain Arteriovenous Malformations With Microsurgery After Embolization With Onyx: Single-

Center Experience and Technical Nuances Neurosurgery. 62(6):1213-1226, June 2008

8. Lawton, Michael T.; Kim, Helen; McCulloch, Charles E.; Mikhak, Bahar; Young, William L. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients With Brain Arteriovenous Malformations for Surgery Neurosurgery. 66(4):702-713, April 2010

9. Mohr JP, Kejda-Scharler J, Pile-Spellman J. Diagnosis and treatment of arteriovenous malformations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:324.

10. Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 2001; 124:1900.

11. Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, Burrows P. Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVMs). Review of our experience from 203 patients with cerebral vascular lesions. *Neuroradiology* 1990; 32:207.

12. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2013; 118:437.

13. Hartmann A., Mast H., Mohr J.P., Koennecke H.C., Osipov A., Pile-Spellman J., Duong D.H., Young W.L. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation.// *Stroke*.-1998.-Vol.29, №5.- P.931-934.

14. Garcin B, Houdart E, Porcher R, et al. Epileptic seizures at initial presentation in patients with brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2012; 78:626.

15. European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment 2018.

16. Никитин П.И. Принципы хирургии артериовенозных мальформаций головного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук.- СПб., 2000

17. Saleh RS, Singhal A, Lohan D, et al. Assessment of cerebral arteriovenous malformations with high temporal and spatial resolution contrast-enhanced magnetic resonance angiography: a review from protocol to clinical application. *Top Magn Reson Imaging* 2008; 19:251.

18. Management of Brain Arteriovenous Malformations A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. stroke.ahajournals.org DOI: 10.1161/STR.000000000000134. 2017.

19. American association of neurological surgeons