



## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОПОТОЧНЫХ ЭКСТРА-ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А. В. Щербинин, А. И. Кискаев, Т. В. Сергеева, Т. В. Захматова

СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия

**РЕЗЮМЕ.** У пациентов с окклюзией ВСА в острейшем периоде ишемического инсульта при неэффективности методов эндоваскулярной реваскуляризации, операция ЭИКА остается методом резерва и может улучшить результаты лечения.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** улучшить результаты хирургического лечения пациентов с симптомной окклюзией ВСА с помощью ЭИКА между ПВА и М4-М3 ветвями в остром периоде ишемического инсульта.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** У 8 пациентов в возрасте от 55 до 75 лет, выполнены ЭИКА в интервале первых 5–14 дней от начала инсульта. Перед и после операции оценивали скорость кровотока по М1 с помощью ТКДГ, обширность ишемии по ASPECTS и по КТ-П, неврологический статус и исходы по NIHSS и mRS. Проведен анализ клинической симптоматики, ближайших послеоперационных осложнений и исходов лечения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анастомозы были проходимы во всех случаях. По СКТ в 2 случаях поле операции выявлено увеличение очагов ишемии на 10 % без нарастания неврологической симптоматики. У пациента с обширной полушарной пенумброй на 3и сутки после операции развился полушарный инсульт с геморрагической трансформацией и латеральным смещением срединных структур, что потребовало выполнения экстренной декомпрессивной трепанации черепа. Через трое суток после операции у другого пациента на фоне нестабильной гемодинамики из-за ОКС выявлен новый очаг ишемии в противоположном полушарии и в подкорковых ганглиях со стороны анастомоза. В одном случае потребовалась реоперация в связи с острой субдуральной гематомой на третьи сутки после ЭИКА. При ТКДС к 14 суткам кровоток по М1 сегменту СМА со стороны анастомоза в 75 % случаев достигал возрастной нормы ( $54 \pm 5$  см/с). В 2-х случаях в связи с соматическими осложнениями были зарегистрированы летальные исходы. В 5 случаях пациенты были вписаны с незначительными улучшениями в неврологическом статусе на 1–2 балла по NIHSS (7–6) и в одном случае без динамики. При оценке исходов лечения по mRS, в 5 случаях состояние соответствовало 1–2 балла, в одном 4 баллам.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выполнение операции ЭИКА в остром периоде инсульта не приводит к быстрому регрессу неврологической симптоматики и преследует профилактическую цель снижения риска повторного инсульта. Течение операций в этот период инсульта сильно зависит от изменений центральной гемодинамики и перфузионного давления, может осложняться увеличением зон ишемии, что следует учитывать при данном методе лечения. Низкопоточный ЭИКА с корковыми артериями является вспомогательным источником коллатерального кровотока, не оказывая значимого протективного действия в остром периоде инсульта при уменьшении перфузионного давления.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемический инсульт, экстра-интракраниальный анастомоз, пенумбра, окклюзия внутренней сонной артерии.

*Для цитирования:* Щербинин А. В., Кискаев А. И., Сергеева Т. В., Захматова Т. В. Первый опыт применения низкопоточных экстра-интракраниальных анастомозов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):132–137

### FIRST EXPERIENCE OF LOW-FLOW EXTRA-INTRACRANIAL BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

A. V. Scherbinin, A. I. Kiskaev, T. V. Sergeeva, T. V. Zahmatova

Hospital named after St. Elizaveta, Saint Petersburg, Russia

**SUMMARY.** Low flow EC–IC bypass is the operation of reserve, which can approve recovery for patients with occlusion of ICA and failure of endovascular revascularization methods in acute phase of ischemic insult. The **PURPOSE OF THE STUDY** was improvement of treatment results of patients with ICA occlusion and acute ischemic insult with help of early EC–IC bypass between external temporal artery and M4 branches.

**MATERIALS AND METHODS.** 8 patients (7 man and 1 women) 55–75 years age, were treated with EC–IC bypass in first 5–14 days of acute ischemic insult. Doppler M1 flow assessment, ASPECTS score, penumbra zone changes, NIHSS and mRS scores were compared before and 1 month after surgery.

**RESULTS.** All anastomoses were patent. In 2 cases 10 % enlargement of ischemic area were seen the next day after surgery without neurological worsening. One patient with wide penumbra zone have shown malignant hemisphere ischemia at the third day after surgery, and required emergent hemisphere decompression. In other case, the new ischemic areas were seen in the basal ganglia and contralateral hemisphere after the acute myocardial infarction onset at the second postoperation day. One acute subdural hematoma emergent evacuation was performed in one case. The M1 flow was normalized at the 14 day after operation in 75 % of patients. Two deaths were registered because of somatic pathology progression. 5 patients were released from the hospital with slight improvement up to 6–7 points in NIHSS score. mRS were 1–2 points in 5 cases, and 4 points in one.

**CONCLUSION.** Early EC–IC bypass in acute ischemic insult doesn't lead to quickly neurological recovery of patient. Low-flow EC–IC bypass with M4 branches is the additional source of collateral blood flow, and gives no meaningful protection of cerebral parenchyma in case of cerebral perfusion pressure drop during acute ischemic insult.

**KEY WORDS:** ischemic stroke, extra-intracranial bypass, penumbra, internal carotid artery occlusion.

*For citation:* Scherbinin A. V., Kiskaev A. I., Sergeeva T. V., Zahmatova T. V. First experience of low-flow extra-intracranial bypass surgery in patients with acute ischemic stroke. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):132–137

#### **Список сокращений:**

*ПВА* — поверхностная височная артерия,  
*СМА* — средняя мозговая артерия,  
*ВСА* — внутренняя сонная артерия,  
*ЭИКА* — экстра-интракраниальный анастомоз,  
*ТКДС* — транскраниальное дуплексное сканирование,  
*ТАМХ* — усредненная во времени максимальная скорость кровотока,  
*СКТ* — спиральная компьютерная томография,  
*ПКТ* — перфузионная компьютерная томография,  
*ОКС* — острый коронарный синдром.

**Введение.** Несмотря на успешное развитие методов эндоваскулярной реваскуляризации головного мозга в острейшем периоде ишемического инсульта, у большого числа пациентов с симптомной окклюзией ВСА эти методы оказываются неэффективными [1, 2]. Данные пациенты обычно продолжают получать исключительно консервативную терапию. По данным Komatani H., риск повторного инсульта у этих пациентов колеблется от 4 до 11 % в течении первого года [3].

Основываясь на многочисленных публикациях, посвященных применению экстра-интракраниального анастомоза в остром периоде ишемического инсульта как зарубежных [4,5,6,7], так и отечественных авторов [8, 9, 10] в нашей клинике был разработан и утвержден алгоритм отбора пациентов для выполнения данной операции.

**Цель работы** — улучшить результатов хирургического лечения пациентов с симптомной окклюзией ВСА с помощью экстра-интракраниального анастомоза в остром периоде ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** После одобрения локальным этическим комитетом, с июля 2021 года по октябрь 2021 года было выполнено 8 операций пациентам в возрасте от 55 до 75 лет с острой окклюзией ВСА и ишемическим инсультом в бассейне её кровоснабжения. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Критериями отбора пациентов для выполнения ЭИКА были: клиническая картина инсульта в бассейне ВСА с выраженностью не менее 4 баллов по NIHSS, объем зоны некроза вещества головного мозга по шкале ASPECTS не менее 7 баллов, признаки окклюзии ВСА на стороне инсульта, подтвержденные с помощью дуплексного сканирования и КТ-ангиографии, наличие зоны пенумбры в большом полушарии головного мозга на стороне окклюзированной ВСА с возможным очагом некроза не более 30 % пенумбры или 30 мл по данным ПКТ, отсутствие флюктуирующего неврологического дефицита и геморрагической трансформации на момент выполнения операции, возраст не более 75 лет, значение индекса mRS не более 2 баллов до эпизода инсульта [8,10]. Во всех случаях оформлялось информированное согласие. Пациентам проводилось транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) с изменением скорости кровотока в СМА, критериями для отбора было гемодинамически значимое снижение скорости кровотока в М1 сегменте СМА на стороне инсульта. Стандартные методы лечения (тромболитическая терапия или тромбэкстракция) были неэффективны или противопоказаны.

Проанализированы ближайшие послеоперационные осложнения и их причины у 8 пациентов, оперированных в интервале 5–14 дней от первых симптомов инсульта. Проведена оценка клинической картины и ближайшие исходы лечения пациентов в течении 1 месяца. Сформулированы предварительные выводы о эффективности данного метода, обсуждены показания и критерии отбора пациентов для выполнения ЭИКА.

**Результаты.** У всех пациентов имела место хронические окклюзии ВСА. В 2 случаях отмечена сопутствующая субокклюзия противоположной ВСА.

Операции выполнялись в первые 5–14 дней после инсульта. Объем пораженного мозгового вещества до операции оценивался по СКТ в соответствии с критериями ASPECTS. В 4 случаях при поступлении ASPECTS соответствовал 10 баллам, в 3 случаях

Таблица 1. Результаты до- и послеоперационных обследований и исходы лечения 8 пациентов после ЭИКА в остром периоде ишемического инсульта.  
 Table 1. Dates of 8 patients before and after EC-IC bypass in early period of ischemic insult.

№	пол	возраст	NIHSS при поступлении/выписке	ASPECTS до операции	ПКТ до операции	Дни операция после инсульта	Место анастомоза	Новые ишемические очаги после операции	Осложнения	TAMX анастомоз и M1 после операции (см/с)	Исходы mRS
1	м	60	8 /смерть	9	ядро 10%	8	M4 височная	7 сутки - в противоположном полушарии и в подкорковых ганглиях с этой же стороны	3 сутки - острый коронарный синдром	2-е сутки: шунт 43	смерть от осложнений
2	м	55	9/7	9	ядро 10%	12	M4 височная	1 сутки - расширение зон инсульта	нет	2-е сутки: лM1 - 22, пM1 - 114, шунт 22. 14 сутки: лM2 70, шунт - 45	2
3	м	75	8/7	10	пенумбра	14	M4 височная и теменная	14 сутки - новый инсульт в правой лобной доле	2-е сутки - субдуральная гематома (удаление)	6 сут: пM1 - 40, лM1 - 80, Шунт 28 14 сутки: лM1 - 92, пM1 - 66, шунт - 42	4
4	м	54	4/4	10	пенумбра	7	M4 височной доли	нет	нет	не делали	1
5	ж	69	9/7	9	не проводили	11	M3 височная	нет	7-е сутки - гиперперфузионный синдром	2 сут: шунт - 15, п M1 - 35 10 сут: л M1 - 116 п M1 60, шунт - 55	2
6	м	61	7/5	9	Пенумбра, ядро 20%	15	M4 височная	1-е сутки - расширение зон инсульта с геморрагическим пропитыванием	нет	8 сутки: шунт - 44, пM1 - 33 л M1 - 40	2
7	м	68	7/7	10	пенумбра	10	M4 лобная	нет	нет	лM1 - 52 пM1 - 80 Шунт - 41	1
8	м	70	9 /смерть	8	Пенумбра, ядро 30%	5	M4 височная	1-е сутки - увеличение размеров ишемии на 50% 3-и сутки - полушарный инсульт с геморрагическим пропитыванием	наружная декомпрессия, ТЭЛА	не делали	смерть от осложнений

— 9 и в одном — 8 баллам. При проведении ПКТ головного мозга зона пенумбры в пораженном полушарии была выявлена у всех пациентов, в 3 случаях выявлялись очаги некроза, составляющие от 5 до 30 % объема пенумбры.

Оценка неврологического статуса при поступлении и перед операцией по шкале NIHSS у 5 пациентов было 9 баллов, 2х — 7 баллов и 4 балла у одного. Перед операцией значимого увеличения или уменьшения неврологического дефицита не наблюдалось.

При выполнении ТКДС у всех пациентов отмечено гемодинамически значимое снижение линейной скорости кровотока (ТАМХ) в СМА на стороне инсульта с межполушарной асимметрией кровотока от 40 % до 50 %.

Перед операцией все пациенты получали терапию аспирином 100 мг/сут.

Во всех случаях выполнения ЭИКА качестве сосуда донора использовались ветви ПВА. Анастомоз формировали по типу конец-в-бок: в 6 случаях с М4 ветвями височной доли, в одном с теменной и с височной ветвями М4, и в одном случае с М3 ветвью височной доли дистальнее места ее субокклюзии по данным ангиографии и интраоперационного ультразвукового исследования. Длительность операций составила в среднем 4 часа, а время наложения анастомоза и пережатия коркового сосуда —  $13 \pm 5$  минут. Использовалась техника непрерывного шва при формировании анастомоза с применением атравматичной иглы с нитью 9/0.

После выполнения операции всем пациентам выполняли СКТ головного мозга, КТ-ангиографию церебральных сосудов и ТКДС, в ряде случаев ПКТ. Состоятельность анастомозов подтверждена у всех пациентов.

По данным СКТ головного мозга в 2 случаях выявлено увеличение дооперационных очагов некроза вещества мозга на 10 % без нарастания неврологической симптоматики.

В одном случае, зона ишемических повреждений на первые сутки увеличилась с 30 % до 50 %, а на 3 сутки захватило всю зону кровоснабжения бассейна СМА с геморрагической трансформацией и смещением срединных структур, что потребовало выполнения экстренной декомпрессивной трепанации черепа.

При оценке скорости кровотока с помощью ТКДС в послеоперационном периоде к 3 суткам средняя скорость кровотока (ТАМХ) в анастомозе составляла в среднем 27 см/с ( $25 \pm 6$  см/с), к 14 суткам увеличивалась до  $42 \pm 8$  см/с.

При оценке изменения скорости кровотока по М1 сегменту СМА со стороны анастомоза в 3х случаях к 14 суткам скорость увеличивалась до нормативных значений ( $54 \pm 5$  см/с), в 3х случаях прирост оказался гемодинамически незначимым и сохранялась межполушарная асимметрия кровотока.

В одном случае после наложения анастомоза на М3 сегмент СМА дистальнее зоны его субокклюзии показатель ТАМХ был выше физиологической

нормы (116 см/с) и наблюдался синдром гиперперфузии, регрессировавший на фоне консервативной терапии.

Неврологический статус в раннем послеоперационном периоде оставалось без изменения в 7 случаях. В одном случае при развитии полушарного инсульта на 3 сутки после операции отмечено нарастание симптоматики до 26 баллов NIHSS. На 14–30 сутки в 5 случаях значимой динамики неврологической симптоматики не выявлено. В 2х случаях — при увеличении зоны ишемии и появлении дополнительных очагов инсульта в другом полушарии — отмечено нарастание неврологической симптоматики до 26 баллов, в одном случае после нарастания неврологической симптоматики, связанного с развитием острой субдуральной гематомы, после ее удаления наблюдалось восстановление неврологического дефицита до предоперационного уровня (NIHSS 9).

На 3 сутки в одном случае развился эпизод фибрилляции предсердий и острый коронарный синдром, приведший к нестабильной гемодинамике. При СКТ головного мозга на 7 сутки — выявлен вновь появившийся очаг ишемии в противоположном полушарии и в подкорковых ганглиях со стороны анастомоза.

Из хирургических осложнений следует отметить развитие острой субдуральной гематомы на 2 сутки, потребовавшей хирургического лечения. Пациент выписан на 17 сутки без нарастания неврологического дефицита в сравнении с предоперационным периодом.

В 2-х случаях в связи с прогрессированием ишемии в послеоперационном периоде и присоединением внутрибольничной пневмонии были зарегистрированы летальные исходы.

В 5 случаях пациенты были выписаны с незначительными улучшениями в неврологическом статусе на 1–2 балла по NIHSS (7–6) и в одном случае без динамики. При оценке исходов лечения по mRS, то в 5 случаях состояние соответствовало 1–2 балла по mRS, в одном 4 баллам и в 2х — 6 баллов (смерть). При сравнении состояния до операции и после по mRS — значимого улучшения не выявлено.

#### **Обсуждение.**

В 10–20 % случаев причиной развития ишемического инсульта является атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий [11]. В наблюдениях Choi J. 2014 [1], Gocmen R. 2018 [2] успешная реканализация с помощью внутривенного тромболизиса и внутрисосудистых манипуляций в остром периоде инсульта при атеросклеротической окклюзии ВСА составила всего 36,4 %, а стентирование и ангиопластики при атеросклеротических типах инсультов имеют высокую вероятность рецидива [12].

Предпосылками для эффективного использования низкочастотных экстра-интракраниальных анастомозов в случае атеросклеротических инсультов, является то, что при этом типе инсульта срыв компенсации кровоснабжения головного мозга возникает на фоне длительного и постепенного сужения

просвета магистральных мозговых артерий атеросклеротической бляшкой, за время которого обычно формируется система коллатерального кровообращения. Учитывая имеющиеся дополнительные коллатеральные сети, использование экстракраниальных сосудов с низкой или средней объемной скоростью кровотока (20–60 мл/мин) для доставки в зону ишемии дополнительного объема крови в острейшем и остром периоде инсульта, может быть достаточным для восстановления еще жизнеспособной, но ишемизированной мозговой ткани (зоны пенумбуры), уменьшению неврологического дефицита и улучшению исход заболевания [7].

Авторы большинства публикаций, свидетельствующих о высокой эффективности и относительной безопасности выполнения экстра-интракраниальных микроанастомозов в остром периоде ишемического инсульта, указывают, что риски развития повторных инсультов значительно выше при выполнении данной операции в остром периоде, чем в отдаленном периоде [13]. Причины этого мало изучены. Возможно, это связано с тем, что в остром периоде инсульта максимально «открываются» корковые коллатерали для компенсации недостатка магистрального кровотока, и, зачастую, дополнительный поток крови в корковые сосуды по шунту может привести к развитию конкурентного тока и расширению зоны ишемии [18]. Косвенным подтверждением такой гипотезы может быть доплерографическое снижение линейной скорости кровотока по анастомозу сразу после операции с его возрастанием через 2 недели, зарегистрированное у нескольких наших пациентов и подтверждаемое результатами исследования Wang G. 2020 [17]. Неблагоприятным фактором для страдающего мозгового кровотока может оказаться колебания системного артериального давления в момент индукции и выхода из операционного наркоза. Снижение системного давления во время операционного наркоза и в послеоперационном периоде неизбежно приведет к снижению перфузионного давления и расширению зоны ишемии, что произошло у 2-х наших пациентов, когда в результате развития острого коронарного синдрома и пароксизма фибрилляции предсердия перфузионное давление резко снизилось, что привело к появлению дополнительных зоны ишемии не только со стороны окклюзии, но и в противоположном полушарии. Данное наблюдение подтверждает то, что экстра-интракраниальный низкопоточный корковый анастомоз чаще всего не способен мгновенно глобально повлиять на кровоснабжение всего полушария, и служит исключительно вспомогательным источником коллатерального кровотока, не оказывая значимого проективного действия при уменьшении перфузионного давления. В дальнейшем анастомоз действительно приводит к повышению ранее сниженного мозгового кровотока в пораженном полушарии, что доказано работами Neff K. 2004 [14], Schaller B. 2007 [15]. Наложение анастомоза более проксимально (M2-M3 ветви СМА), по данным П. Чечулова [9], оказывает более

ощутимый эффект на течение инсульта в виде более раннего регресса неврологической симптоматики и уменьшении частоты послеоперационных инсультов в ближайшие 30 дней.

Противоречивы имеющиеся данные о зависимости регресса неврологической симптоматики в раннем периоде инсульта от сроков выполнения операции. В исследовании операцию выполняли в остром периоде инсульта (от 5 до 14 дней). Для того, чтобы убедиться в отсутствии «инсульта в ходу», повторно проводили ПКТ перед операцией. Данные литературы и результаты проведенной работы свидетельствуют, что выполнение операции в такие сроки после инсульта заведомо снижает ее эффективность, и не позволяет ожидать быстрого регресса неврологической симптоматики. На ранние послеоперационные результаты операций в большей степени влияют изменения системной гемодинамики, чем при выполнении подобных операций в холодном периоде инсульта и могут привести к более частым вторичным ишемическим осложнениям [13].

**Заключение.** 1. С целью улучшения исхода инсульта и быстрого восстановления неврологической симптоматики следует стремиться выполнить операцию как можно раньше — оптимально в первые 24 часа после инсульта. Однако необходимо избегать выполнять операции в случае «инсульта в ходу», неврологическая симптоматика должна быть стабильной как минимум в течении 6 часов.

2. Следует избегать создания «конкурентного» кровотока в месте наложения анастомоза. Поэтому создание ЭИКА должно проводиться пациентам с гемодинамически значимым снижением кровотока на стороне окклюзии ВСА, подтвержденным результатами ТКДС и ПКТ.

3. Если зона пенумбуры по результатам ПКТ выходит за пределы бассейна СМА и переходит на другое полушарие или на зону кровоснабжения ПА, это может быть показателем высокого риска повторного гемодинамического инсульта во время и после операции. Зона некроза мозгового вещества не должна быть более 30 % площади пенумбуры или 30 см<sup>3</sup>.

4. Рекомендуются накладывать анастомоз, ориентируя ток крови по сосуду-донору в проксимальном направлении. Для этого оптимально использовать более крупные по диаметру корковые сосуды. При достаточной скорости кровотока по ПВА, сопоставимой со скоростью кровотока в M2 сегменте СМА, желательно выполнить анастомоз как можно более проксимально к M1 сегменту. При этом требуется избегать развития синдрома «обкрадывания».

5. Необходимо поддерживать адекватное перфузионное давление. Не допускать снижения среднего артериального давления ниже индивидуальной нормы во время операции и послеоперационном периоде. Стремиться уменьшить общее время операции и анестезии, совершенствовать техническое выполнение этапов операции путем отработки навыков в лаборатории.



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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

**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:

Щербинин Антон Владимирович/Shcherbinin Anton Vladimirovich <https://orcid.org/0000-0003-1870-1270>

Кускаев Айгази Исламович/Kiskaev Aigazi Islamovich <https://orcid.org/0000-0002-6936-3040>

Сергеева Татьяна Васильевна/Sergeeva Tatyana Vasylevna <https://orcid.org/0000-0003-2949-6268>

Захматова Татьяна Владимировна/Zahmatova Tatyana Vladimirovna <https://orcid.org/0000-0001-8253-2382>

### Литература/References

- Choi J., Lee J., Lee T. Emergent Recanalization with Stenting for Acute Stroke due to Athero-Thrombotic Occlusion of the Cervical Internal Carotid Artery: A Single Center Experience. *J. Korean Neurosurg Soc.* 2014; Jun.; 55(6): 313–20. PMID: 25237426 DOI: 10.3340/jkns.2014.55.6.313
- Gocmen R., Arsava E., Oguz K. et al. Atherosclerotic intracranial internal carotid artery calcification and intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2018; Mar.; 270: 89–94. PMID: 29407893 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.035
- Komatani H, Okamoto Y, Aoki T, Noguchi K, Morioka M. Long-term Prognosis after Extracranial-intracranial Bypass Surgery for Symptomatic Cerebrovascular Occlusive Disease. *Kurume Med J.* 2018 Feb 26;64(1.2):1–4. doi: 10.2739/kurumemedj.MS6400016. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28603158.
- Burkhardt J., Winklhofer S., Fierstra J. Emergency Extracranial-Intracranial Bypass to Revascularize Salvageable Brain Tissue in Acute Ischemic Stroke Patients. *World Neurosurg.* 2018; Jan. (109):476–485. PMID: 29032219 DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.005
- Lee C., Kim C., Lee C. et al. Urgent Bypass Surgery Following Failed Endovascular Treatment in Acute Symptomatic Stroke Patient With MCA Occlusion. *Neurologist.* 2017; Jan.; (22); № 1: 14–17. PMID: 28009766 DOI: 10.1097/NRL.0000000000000086
- Horiuchi T., Nitta J., Ishizaka S. et al. Emergency EC–IC bypass for symptomatic atherosclerotic ischemic stroke. *Neurosurgical Review.* 2013; 36: 559–565. PMID: 23821132 DOI: 10.1007/s10143-013-0487-5
- Park H., Kim S., Nah H., et al. Patient Selection and Clinical Efficacy of Urgent Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery Bypass in Acute Ischemic Stroke Using Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques. *Oper Neurosurg.* 2017; Oct. 1; 13(5): 552–559. PMID: 28922885 DOI: 10.1093/ons/opr041
- Лукияничков В. А., Удодов Е. В., Полунина Н. А. и др. Возможности хирургической коррекции тромбоза внутренней сонной артерии у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2017; 6(2): 110–117. [Lukyanchikov VA, Udodov EV, Polunina NA. Opportunities of surgical correction internal carotid artery thromboses in acute insult. *Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2017; 6(2): 110–117. (In Russ.)] DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-110-117
- Чечулов П. В., Костеников А. Н., Беляев Д. А., и др. Экстра-интракраниальный анастомоз у пациентов с симптомной окклюзией внутренней сонной артерии в первые дни после дебюта ишемического инсульта не увеличивает количество госпитальных осложнений. *Перспективное исследование.* *Российский нейрохирургический журнал им проф. А. Л. Поленова.* 2019; 11(3): 44–50. [Chechulov PV, Kostenykov AN, Belyaev DA, etc. Extracranial-intracranial bypass in patients with acute symptomatic occlusion of internal carotid artery doesn't increase hospital morbidity or mortality. *Prospective study. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov* 2019; 11(3): 44–50. (In Russ.)]
- Крылов В. В., Лукьяничков В. А., Полунина Н. А. и др. Хирургическая реваскуляризация головного мозга у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020; 26(2): 124–131. [Krilov VV, Lukyanchikov VA, Polunina NA. Surgical revascularization of the brain in patients with acute ischaemic stroke. *Angiol Sosud Khir.* 2020; 26(2): 124–131. (In Russ.)] doi: 10.33529/ANGIO2020207.
- Chen P., Gao S., Wang Y., et al. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther.* 2012; Jun.; 18(6): 452–6. PMID: 22268862 DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x
- Arsava E., Helenius J., Avery R. Assessment of the Predictive Validity of Etiologic Stroke Classification. *JAMA Neurol.* 2017; Apr.; 74(4): 419–428. PMID: 28241214. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5815
- Rice C., Cho S., Taqui A., et al. Early versus Delayed Extracranial-Intracranial Bypass Surgery in Symptomatic Atherosclerotic Occlusion. *Neurosurgery.* 2019; Nov 1; 85(5): 656–663. DOI: 10.1093/neuros/nyy411. PMID: 30239897
- Neff KW, Horn P, Dinter D, Vajkoczy P, Schmiedek P, Düber C. Extracranial-intracranial arterial bypass surgery improves total brain blood supply in selected symptomatic patients with unilateral internal carotid artery occlusion and insufficient collateralization. *Neuroradiology.* 2004 Sep; 46(9): 730–7. doi: 10.1007/s00234-004-1252-9. PMID: 15289958.
- Schaller B. Extracranial-intracranial bypass surgery to reduce the risk of haemodynamic stroke in cerebroocclusive atherosclerotic disease of the anterior cerebral circulation — a systematic review. *Neurol Neurochir Pol.* 2007 Sep-Oct; 41(5): 457–71. PMID: 18033646.
- Januszewski J, Beecher JS, Chalif DJ, Dehdashti AR. Flow-based evaluation of cerebral revascularization using near-infrared indocyanine green videoangiography. *Neurosurg Focus.* 2014 Feb; 36(2): E14. doi: 10.3171/2013.12.FOCUS.13473. PMID: 24484252.
- Wang G, Zhang X, Wang B, Wen Y, Chen S, Liu J, Ke B, Wu H, Zhang G, Li M, Zhang S, Ji L, Li Y, Qi S, Feng W. Flow evaluation of STA-MCA bypass using quantitative ultrasonography: An alternative to standard angiography for follow up of bypass graft. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep; 29(9): 105000. PMID: 32807419.
- Cooperberg EB, Rudenev IN, Lavrentev AV, Yarustousky MB, Tutova MG, Haidashev AE. Evaluation of haemodynamic effects of extracranial-intracranial arterial bypass in unilateral internal carotid artery occlusion. *Cardiovasc Surg.* 1993 Dec; 1(6): 704–8. PMID: 7915627.



# ГЕНОМНАЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИАГНОЗА К НАУЧНО-ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ

И. Ю. Юров<sup>1,2,3</sup>, С. Г. Ворсанова<sup>1,2</sup>, Ю. Б. Юров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва,

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва,

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

**РЕЗЮМЕ.** Достижения в области медицинской геномики позволили предложить концептуально новые подходы к пониманию механизмов заболеваний мозга. Использование технологий геномной медицины предоставляет принципиально новые возможности идентификации генетических причин эпилепсии. Определение молекулярных и клеточных процессов, приводящих к эпилептическим расстройствам, легло в основу такого нового направления биомедицины, как геномная эпилептология. В настоящее время геномная эпилептология является актуальной и перспективной областью молекулярной медицины. Открытия в рамках данного направления будут крайне полезны для научно-обоснованной терапии и реабилитации этого социально значимого заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** геном, медицинская геномика, персонализированная медицина, реабилитация, терапия, эпилепсия, эпилептология.

*Для цитирования:* Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Геномная эпилептология: от молекулярного диагноза к научно-обоснованной терапии и реабилитации. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2022;14(1-2):138–140

## GENOMIC EPILEPTOLOGY: FROM MOLECULAR DIAGNOSIS TO SCIENCE-BASED THERAPY AND REHABILITATION

I. Y. Iourov<sup>1,2,3</sup>, S. G. Vorsanova<sup>1,2</sup>, Y. B. Yuov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Center, Moscow,

<sup>2</sup>Academician Y. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Medical University, Moscow,

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

**SUMMARY.** Achievements in medical genomics have allowed to propose conceptually new approaches towards understanding mechanisms for brain diseases. The applications of genome medicine technologies provide new opportunities for identification of genetic causes of epilepsy. Uncovering molecular and cellular processes leading to epileptic disorders has underlain a new biomedical direction, genomic epileptology. Currently, genomic epileptology is an actual and promising area of molecular medicine. Discoveries in this area would be useful for developing science-based therapy and rehabilitation of this devastating disease.

**KEY WORDS:** genome, medical genomics, personalized medicine, rehabilitation, therapy, epilepsy, epileptology.

*For citation:* Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yuov Y. B. Genomic epileptology: from molecular diagnosis to science-based therapy and rehabilitation. *The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov.* 2022;14(1-2):138–140

В настоящее время имеется большой массив данных относительно различных генетических причин эпилептических расстройств. Генные мутации, хромосомные аномалии, эпигенетические изменения, вариации числа копий последовательности ДНК (copy number variations или CNV) систематически ассоциировались с эпилепсией [1]. Более того, генетические изменения при эпилептических расстройствах часто проявляются в мозаичной форме (соматический мозаицизм) [2]. Фактически, как и при ряде других за-

болеваний центральной нервной системы (психических и нейродегенеративных болезней), генные и/или хромосомные мутации наблюдаются исключительно в тех областях головного мозга, которые подвержены патологическим изменениям [2,3]. В связи с этим, возникает необходимость в специфическом дизайне геномных исследований, целью которых является поиск молекулярных и клеточных основ эпилепсии, с учетом возможного наличия мозаичных форм генных и хромосомных мутаций, включая CNV.

Другой генетической (эпигенетической) причиной эпилепсии может быть частичная унипарентальная дисомия, затрагивающая импринтированные участки генома (хромосом). Феномен геномного импринтинга связан с тем, что в определенных участках хромосом экспрессия генов зависит от их родительского происхождения. Наличие генов на разных гомологичных хромосомах, имеющих одинаковое родительское происхождение, может приводить к таким известным заболеваниям, как синдромы Ангельмана, Прадера-Вилли и Беквита-Видемана. Если затронут небольшой импринтированный участок хромосомы, то клинические проявления синдрома будут стертыми. Тем не менее, эпилептиформные проявления наблюдаются у индивидуумов с подобными эпигенетическими изменениями [4]. Учитывая их частоту среди детей с умственной отсталостью, аутистическими и эпилептическими расстройствами (~5 %), анализ эпигеномных вариаций должен входить в исследования, проводимые для поиска молекулярных причин эпилепсии. Подобные вариации могут быть обнаружены, в основном, с использованием цитогеномных технологий сканирования генома.

Геномная (хромосомная) нестабильность также может быть ассоциирована с эпилепсией. Принимая во внимание динамичную природу нестабильности гнома, её уровни могут быть снижены за счёт экзогенного влияния (терапии), приводя, таким образом, к улучшению состояния пациента. Геномная/хромосомная нестабильность выявляется у не менее, чем 7 % детей с умственной отсталостью, аутистическими и эпилептическими расстройствами [5]. Соответственно, имеется также необходимость учитывать фактор нестабильности генома при исследованиях механизмов эпилептиформных проявлений.

Современную медицинскую геномику невозможно представить без биоинформатических технологий или методов системного анализа последствий геномных вариаций [6,7]. Применение биоинформатического анализа в отдельных случаях позволяет предложить научно-обоснованную терапию и реабилитацию генетически обусловленных заболеваний, которые до настоящего времени считаются неизлечимыми (например, при хромосомных аномалиях) [8]. Интерпретационные технологии с применением системного анализа уже заняли достойное место в различных исследованиях, проводимых в рамках медицинской геномики [9,10]. Однако, при эпилептических расстройствах подобная методология применяется достаточно редко. Поскольку эффективность геномных исследований, демонстрирующих возможности терапии и реабилитации при тяжёлых генетически обусловленных болезнях [7–10], использование биоинформатических технологий (мето-

дов системного анализа) видится необходимым при идентификации молекулярных и клеточных механизмов эпилепсии.

Суммируя данные относительно возможностей молекулярно-генетических и цитогеномных методов изучения генома, а также принимая во внимание их возможную роль в эпилептологии, можно сформулировать новое направление в современной биомедицине — геномную эпилептологию. Исследования, проводимые в рамках данного направления, ставят своей целью изучение механизмов эпилептических расстройств с помощью методов медицинской геномики, включающих в себя сканирование генома с целью определения геномных и хромосомных мутаций (включая CNV и эпигеномные вариации), поиск геномных вариаций и нестабильности в соматических клетках (анализ соматического мозаицизма), системный анализ последствий геномной патологии для успешных научно-обоснованной терапии и реабилитации. Обоснованно предположить, что открытия в области геномной эпилептологии лягут в основу системы оказания помощи пациентам, страдающим эпилептическими расстройствами. Определение процессов-кандидатов эпилепсии на основе геномных данных, а также понимание возможного экзогенного воздействия для коррекции этих процессов должны коренным образом улучшить качество жизни индивидуумов с эпилептическими расстройствами. На сегодняшний день мы находимся на начальной стадии разработки стратегии и тактики геномной эпилептологии, которая, несомненно, займёт достойное место в биомедицине в самом ближайшем будущем.

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

**Финансирование.** Исследования геномных вариаций и нестабильности в лабораториях авторов поддержаны Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6 и Госзаданием Минздрава России № 121031000238-1. **Financing.** Studies of genomic variations and instability in the authors' laboratories were supported by the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia No. АААА-А19-119040490101-6 and the State Assignment of the Ministry of Health of Russia No. 121031000238-1.

**ORCID авторов / ORCID of authors:**

Юров Иван Юрьевич/Iourov Ivan Yurievich  
<https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>

Ворсанова Светлана Григорьевна/Vorsanova Svetlana Grigorevna  
<https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>

Юров Юрий Борисович/Yurov Yuri Borisovich  
<https://orcid.org/0000-0002-9251-2286>



## Литература/References

1. Белоусова Е. Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; Спецвыпуск 1:4–8. [Belousova E. D. Genetics of Epilepsy: What for and how to examine children with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1S):4–8. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8>
2. Ye Z., McQuillan L., Poduri A., Green T. E., Matsumoto N., Mefford H. C., Scheffer I. E., Berkovic S. F., Hildebrand M. S. Somatic mutation: The hidden genetics of brain malformations and focal epilepsies. *Epilepsy Res*. 2019; 155:106161. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106161>
3. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Куринная О. С., Зеленова М. А., Васин К. С., Юров Ю. Б. Причины и последствия геномной нестабильности при психических и нейродегенеративных заболеваниях. *Молекулярная биология*. 2021;55(1):42–53. [Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Kurinnaia O. S., Zelenova M. A., Vasin K. S., Yurov Y. B. Causes and consequences of genome instability in psychiatric and neurodegenerative diseases. *Molecular biology*. 2021;55(1):42–53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31857/S0026898421010158>
4. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Korostelev S. A., Zelenova M. A., Yurov Y. B. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. *Mol Cytogenet*. 2015;8:77. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0182-z>
5. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B., Zelenova M. A., Kurinnaia O. S., Vasin K. S., Kutsev S. I. The cytogenomic «theory of everything»: chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8328. <https://doi.org/10.3390/ijms21218328>
6. Benson M. Clinical implications of omics and systems medicine: focus on predictive and individualized treatment. *J. Intern. Med*. 2016;279(3):229–240. <https://doi.org/10.1111/joim.12412>
7. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Systems cytogenomics: are we ready yet? *Curr Genomics*. 2021;22(2):75–78. <https://doi.org/10.2174/1389202922666210219112419>
8. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Voinova V. Y., Yurov Y. B. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Mol Cytogenet*. 2015;8:82. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0185-9>
9. Rosenthal S. B., Willsey H. R., Xu Y., Mei Y., Dea J., Wang S., Curtis C., Sempou E., Khokha M. K., Chi N. C., Willsey A. J., Fisch K. M., Ideker T. A convergent molecular network underlying autism and congenital heart disease. *Cell Syst*. 2021;12(11):1094–1107. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.07.009>
10. Zheng F., Kelly M. R., Ramms D. J., Heintschel M. L., Tao K., Tutuncuoglu B., Lee J. J., Ono K., Foussard H., Chen M., Herrington K. A., Silva E., Liu S. N., Chen J., Churas C., Wilson N., Kratz A., Pillich R. T., Patel D. N., Park J., Kuenzi B., Yu M. K., Licon K., Pratt D., Kreisberg J. F., Kim M., Swaney D. L., Nan X., Fraley S. I., Gutkind J. S., Krogan N. J., Ideker T. Interpretation of cancer mutations using a multiscale map of protein systems. *Science*. 2021;374(6563): eabf3067. <https://doi.org/10.1126/science.abf3067>