

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL ВЕСТНИК

Том/Volume 10
№4, 2019

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эндокринологические осложнения
ингибиторов контрольных точек
иммунитета

ОБЗОР

Кокрейновская методология
оценки эффективности
лекарственных препаратов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Эндоваскулярное лечение
экстракраниальной
артериовенозной
мальформации головы

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУКА О ЖИЗНИ

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам
медико-биологических наук, клинической медицине, фармацевтическим наукам

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., академик РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнару – канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Научный редактор

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Редакционный совет

● **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 ● **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 ● **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 ● **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 ● **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф., госпиталь Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 ● **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 ● **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 ● **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, почетный лектор Imperial College London (Лондон, Великобритания); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 ● **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 ● **Д. Риццо** – д-р мед. наук, проф., госпиталь Cristo Re (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 ● **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф., Бернский университет (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800

● **А.А. Свиштунов** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 ● **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейрочентра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 ● **В.В. Фокин** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 34769949900

Редакционная коллегия

● **Ю.Н. Беленков** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. госпитальной терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006528098 ● **Л.А. Бокерия** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор НИИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 ● **А.Н. Герасимов** – д-р физ.-мат. наук, проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 8203895400 ● **С.В. Готье** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор НИИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академик В.И. Шумакова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6701401494 ● **С.В. Грачев** – д-р мед. наук, академик РАН, проф. каф. патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 16541638600 ● **И.И. Дедов** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор НИИЦ эндокринологии (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 ● **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 ● **П.Ф. Литвицкий** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6602403952 ● **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 ● **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 ● **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 ● **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 ● **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 ● **М.И. Секачова** – д-р мед. наук, проф., руководитель Института кластерной онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 ● **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 ● **А.А. Суфьянов** – д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 ● **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академик В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 ● **В.А. Хачатрян** – д-р мед. наук, проф., руководитель отделения нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 ● **А.Ф. Черноусов** – д-р мед. наук, академик РАН, проф. каф. факультетской хирургии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 ● **В.И. Чиссов** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006207122 ● **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф., Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Издаётся с 2010 г. Выходит 4 раза в год.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-71736 от 30 ноября 2017 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» – 29124.

Учредитель и издатель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редактор-корректор: М.Э. Витвицкая

Верстка: Д.А. Антонова

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 8. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в ООО «Объединённая редакция»: <http://orscience.ru>

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускаются только с письменного разрешения учредителя и издателя.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

Volume 10
No. 4, 2019



SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine, and pharmaceutical sciences

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru – MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Editorial Council

● **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 ● **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 ● **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 ● **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 ● **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 ● **Alexey A. Zaikin** – PhD, Chair, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 ● **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 ● **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Lecturer, Imperial College London (London, UK); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 ● **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 ● **Giuseppe Rizzo** – MD, DMSc, Professor, Hospital Cristo Re (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 ● **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 ● **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 ● **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy);

<https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 ● **Victor V. Fomin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-rector for Healthcare and Continuing Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 34769949900 ●

Editorial Board

● **Yuriy N. Belenkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Hospital Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006528098 ● **Leo A. Bockeria** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 ● **Andrey N. Gerasimov** – PhD, D.Sc, Professor, Head of Medical Computer Science and Statistics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 8203895400 ● **Sergey V. Gautier** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Academician Shumakov Center of Transplantation and Artificial Organs (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6701401494 ● **Sergey V. Grachev** – MD, PhD, DMSc, Academician of RAS, Professor, Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 16541638600 ● **Ivan I. Dedov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 ● **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Propedeutics of Internal Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 ● **Peter F. Litvitskiy** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6602403952 ● **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 ● **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 ● **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 ● **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 ● **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 ● **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Cluster Oncology Institute of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 ● **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 ● **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 ● **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 ● **William A. Khachatryan** – MD, PhD, Professor, Head of Pediatric Neurosurgery Department, Polenov Russian Neurosurgical Institute (Saint Petersburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 ● **Alexander F. Chernousov** – MD, PhD, DMSc, Academician of RAS, Professor, Faculty Surgery N°1, Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 ● **Valery I. Chissov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006207122 ● **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122 ●

The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only. Published since 2010. Issued four times a year. The Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database.

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Mass media state registration certificate PI No FS77-71736 as of 30 November 2017 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Established and published by Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editor-proofreader: Marina E. Vitvitskaya

Page layout: Daria A. Antonova

Format 60×90 1/8. Printer spreads 8. Off set print. Print run 1000 copies.

Prepared for print at the Ob'yedinnennaya redaktsiya: <http://orscience.ru>

Reprinting or any digital copying of materials and illustrations from the "Sechenov Medical Journal" is to be authorized by the founder and the publisher in writing.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК
ИММУНИТЕТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Поддубская, М.И. Секачева, А.А. Гурьянова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО НАЗНАЧЕНИЯ
ЦИТИКОЛИНА: КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ
И ОБЪЕМ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ
МЕНИНГИОМЫ

*Г.З. Суфианова, А.Г. Шапкин, А.А. Суфианов,
М.С. Хлесткина, Р.А. Суфианов, А.М. Машкин*

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ
ДИПЕПТИЛПЕПТИДАЗЫ-4 ПОДАВЛЯЕТ
СИСТЕМНЫЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС
У КРЫС С ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

*С.С. Бoleвич, П.Ф. Литвицкий, В. Яковлевич,
С.Б. Бoleвич*

ОБЗОР

КОКРЕЙНОВСКАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ, ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ВКЛАД В РАБОТУ
МЕЖДУНАРОДНОГО КОКРЕЙНОВСКОГО
СОТРУДНИЧЕСТВА

Д.Л. Варганова, Ч.С. Павлов, А.А. Свистунов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО
ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОЙ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ
МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВЫ

*А.А. Суфианов, С.М. Карасев, Р.Р. Хафизов,
Р.Р. Рустамов, Р.А. Суфианов, Е.С. Маркин*

ORIGINAL ARTICLES

- 4** ENDOCRINE ADVERSE EVENTS OF IMMUNE
CHECKPOINT INHIBITORS: RESULTS
OF A SINGLE-CENTER STUDY

*Elena V. Poddubskaya, Marina I. Sekacheva,
Anastasia A. Guryanova*

- 12** COMPARATIVE EVALUATION
OF PRE- AND POSTOPERATIVE ADMINISTRATION
OF CITICOLINE: CLINICAL OUTCOMES AND
THE VOLUME OF ISCHEMIC BRAIN DAMAGE
AFTER MENINGIOMA REMOVAL

*Galina Z. Sufianova, Andrei G. Shapkin,
Albert A. Sufianov, Maria S. Khlestkina,
Rinat A. Sufianov, Andrei M. Mashkin*

- 21** LONG-TERM USE OF DIPEPTYL PEPTIDASE-4
INHIBITORS SUPPRESSES SYSTEMIC OXIDATIVE
STRESS IN RATS WITH TYPE 2 DIABETES

*Stefani S. Bolevich, Peter F. Litvitsky,
Vladimir Jakovljevic, Sergey B. Bolevich*

REVIEW

- 31** COCHRANE METHOD FOR EVALUATING
THE EFFICACY OF DRUGS, NATIONAL
CONTRIBUTION TO INTERNATIONAL COCHRANE
COLLABORATION

*Daria L. Varganova, Chavdar S. Pavlov,
Andrey A. Svistunov*

CLINICAL CASE

- 40** SUCCESSFUL ENDOVASCULAR TREATMENT
OF EXTRACRANIAL ARTERIOVENOUS
MALFORMATION OF A HEAD: A CASE REPORT

*Albert A. Sufianov, Sergey M. Karasev,
Radik R. Khafizov, Rakhmonzhon R. Rustamov,
Rinat A. Sufianov, Egor S. Markin*

Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования

Е.В. Поддубская, М.И. Секачева, А.А. Гурьянова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) могут вызвать иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) со стороны эндокринной системы.

Цель. Определить частоту, время развития и факторы риска эндокринологических НЯ при терапии anti-PD1- и anti-CTLA-4-препаратами.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включен 61 пациент в возрасте от 28 до 81 года с диагностированным раком легких, яичников, пищевода, желудка, мочевого пузыря, почки и мезотелиомой плевры. Монотерапия anti-PDL1/anti-PD1 проводилась у 44 (72%), комбинированная (anti-PD1 + anti-CTLA-4) – у 17 (28%) пациентов. Вычислены: отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. НЯ развились у 14 (23%) пациентов: тиреоидит – у 13%, гипофизит – у 8%, недостаточность надпочечников и сахарный диабет – у 2–3%. При монотерапии НЯ возникли у 9 (20%), при использовании комбинации препаратов – у 5 (35%) пациентов ($p=0,318$). Среднее время возникновения НЯ от момента начала лечения не отличалось в зависимости от применяемой схемы и составило 6 [4–18] нед. Симптоматические НЯ развились у 2 (13%) пациентов. Приостановка терапии ИКТИ из-за НЯ не потребовалась ни в одном случае. Факторы риска: для возраста моложе 61 года ОШ составило 4,4 (95% ДИ 1,198–16,242), для женского пола – ОШ 2,4 (95% ДИ 0,67–8,591), для наличия IV стадии заболевания – ОШ 2,4 (95% ДИ 0,689–8,362), для комбинированной терапии – ОШ 1,855 (95% ДИ 0,548–6,277), для эндокринной патологии в анамнезе – ОШ 0,813 (95% ДИ 0,152–4,356).

Выводы. Частота развития эндокринологических НЯ при применении ИКТИ составляет 23%. Чаще развиваются тиреоидит и гипофизит. Шанс НЯ выше у пациентов моложе 61 года. В большинстве случаев НЯ протекают бессимптомно и не требуют отмены терапии ИКТИ.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунитета, гипофизит, тиреоидит, надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет, нежелательные явления.

Рубрики MESH:

ЯИЧНИКОВ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ИММУНОЛОГИЯ - - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ЛЕГКИХ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ИММУНОЛОГИЯ - - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ - ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ - - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЕЗНИ - ИММУНОЛОГИЯ - - ХИМИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ

Для цитирования: Поддубская Е.В., Секачева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования. Сеченовский вестник. 2019; 10 (4): 4–11. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.4-11

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гурьянова Анастасия Андреевна, студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (927) 173-00-35

Е-mail: nt301@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 10.10.2019

Статья принята к печати: 25.11.2019

Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study

Elena V. Poddubskaya, Marina I. Sekacheva, Anastasia A. Guryanova
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICPIs) agents can cause endocrine immune-related adverse events (irAEs).

Aim. Determine the incidence, time of onset and risk factors of endocrine irAEs in cancer patients treated with anti-PD1 and anti-CTLA-4 immunotherapy.

Materials and methods. This is a retrospective single-center study that included 61 patients aged 28 to 81 years with diagnosed cancer of the lungs, ovaries, esophagus, stomach, bladder, kidney, and pleural mesothelioma. 44 (72%) patients received anti-PDL1/anti-PD1 monotherapy and 17 (28%) received a combination of anti-PD1 + anti-CTLA-4. Calculated: odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

Results. The incidence of endocrine irAEs was 23% (14 patients): thyroiditis (13%), hypophysitis (8%), adrenal insufficiency and diabetes mellitus (2–3%). IrAEs occurred in 9 (20%) patients with monotherapy and in 5 (35%) patients when using a combination of drugs ($p=0.318$). The average time of onset of irAEs did not differ depending on the applied regimen and amounted to 6 [4–18] weeks. Symptomatic irAEs developed in 2 (13%) patients. Discontinuation of ICPI therapy due to irAE was not required in any case. Risk factors: age younger than 61 years old – OR 4.4 (95% CI 1.198–16.242), female – OR 2.4 (95% CI 0.67–8.591), presence of stage IV disease – OR 2.4 (95% CI 0.689–8.362), combination therapy – OR 1.855 (95% CI 0.548–6.277), previous endocrine pathology – OR 0.813 (95% CI 0.152–4.356).

Conclusions. The incidence of endocrine irAEs when using ICPI is 23%. Thyroiditis and hypophysitis develop more often. The odds are higher in patients younger than 61 years. In most cases, irAEs are not symptomatic and do not require discontinuation of ICPI therapy.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, hypophysitis, thyroiditis, adrenal insufficiency, diabetes mellitus, adverse effects.

MESH terms:

OVARIAN NEOPLASMS - IMMUNOLOGY - - DRUG THERAPY

LUNG NEOPLASMS - IMMUNOLOGY - - DRUG THERAPY

IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS - ADVERSE EVENTS - - THERAPEUTIC USE

ENDOCRINE SYSTEM DISEASES - IMMUNOLOGY - - CHEMICALLY INDUCED

For citation: Poddubskaya E.V., Sekacheva M.I., Guryanova A.A. Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (4): 4–11. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.4-11

CONTACT INFORMATION:

Anastasia A. Guryanova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (927) 173-00-35

E-mail: nt301@yandex.ru

The article received: 10.10.2019

The article approved for publication: 25.11.2019

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ДИ – доверительный интервал

ИКИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета

НЯ – нежелательные явления

ОШ – отношение шансов

ТЗ – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

anti-CTLA-4 (anti-Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – антитела против цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4

anti-PD1/PDL1 (anti-Programmed cell death/anti-Programmed cell death ligand 1) – антитела против белка запрограммированной клеточной смерти 1 или его лиганда
CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – общая терминология критериев нежелательных явлений

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование**Table 1. Initial characteristics of patients included in the study**

Локализация опухоли	Число, n (%)	TNM	Монотерапия anti-PDL1 или anti-PD1	Комбинированная терапия anti-PD1 + anti-CTLA-4
Легкое	28 (46)	II–IV	17	11
Яичник	21 (34)	II–IV	21	–
Пищевод	6 (10)	II–IV	2	4
Желудок	2 (3)	IV	1	1
Мочевой пузырь	2 (3)	I–II	2	–
Почка	1 (2)	II	1	–
Плевра	1 (2)	I	–	1
Всего	61		44 (72%)	17 (28%)

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) применяют для лечения злокачественных новообразований [1, 2]. Эти препараты обладают способностью ингибировать иммуносупрессивные молекулы CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4) и PD1/PDL1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1 и его лиганд), экспрессирующиеся главным образом на Т-лимфоцитах, стимулируя их, что приводит к активации противоопухолевого иммунного ответа. Препараты, представленные моноклональными антителами anti-CTLA-4 и anti-PD1/PDL1, обладают способностью активировать иммунную систему против опухолевых клеток, но также могут вызвать аутоиммунные побочные эффекты.

Контрольные точки иммунитета играют ключевую роль в поддержании иммунологической аутоотолерантности, их ингибирование может вызвать иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ).

В последнее время появляются сообщения о случаях возникновения эндокринной патологии на фоне лечения ИКТИ. Поражаются гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа [3, 4]. Данные о среднем времени возникновения НЯ от начала терапии разнятся: от 4 до 12,2 нед для anti-PD1-препаратов [5–7] и от 7 до 20 нед – при anti-CTLA-4-терапии [8]. Эндокринологические НЯ обычно имеют 1–2-ю степень тяжести и часто проявляются неспецифическими симптомами, что затрудняет их диагностику [9]. Механизмы, лежащие в основе иммуноопосредованного повреждения органа-мишени отдельных пациентов, а также факторы риска развития НЯ остаются неопределенными. Известно, что патология эндокринной системы, предшествующая началу лечения ИКТИ, повышает риск развития НЯ [10]. Влияние пола, возраста и локализации опухоли на частоту развития НЯ изучено недостаточно. Нам не удалось найти опубликованных в Российской Федерации исследований по НЯ, связанных с терапией ИКТИ.

Цель исследования: определить частоту, время развития и факторы риска эндокринологических НЯ при терапии anti-PD1- и anti-CTLA-4-препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены пациенты со злокачественными новообразованиями, получавшие лечение ИКТИ в центре проведения клинических исследований «ВитаМед» в период с 25.11.2016 по 30.09.2019.

Всего в исследование включен 61 пациент в возрасте от 28 до 81 года: 24 (39%) мужчины, возраст 63 [59–68] года, и 37 (61%) женщин, возраст 60 [52–67] лет. Время наблюдения от начала терапии ИКТИ составило 42 [26; 72] нед.

Классификацию новообразований проводили согласно 8-й версии TNM-рекомендаций Американского объединенного комитета по раку (AJCC) [11].

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. У большинства диагностирован рак легкого или рак яичника – 80%. Рак пищевода наблюдался только у 10%, еще реже – рак мочевого пузыря, почки, мезотелиома плевры. Монотерапию anti-PD1/PDL1 получили 44 (72%), комбинированную терапию anti-PD1 в сочетании с anti-CTLA-4 – 17 (28%) пациентов. При проведении монотерапии anti-PD1 назначался трехкратно в дозе 3 мг/кг каждый 1, 15, 29-й день цикла или однократно в дозе 200 мг в 1-й день цикла; anti-PDL1 в дозе 10 мг/кг – в каждый 1, 15, 29-й день цикла. Комбинированная терапия проводилась по схеме: anti-PD1 по 3 мг/кг в 1, 15, 29-й день цикла в сочетании с anti-CTLA-4 по 1 мг/кг в 1-й день цикла. Всего проведено 11 [5; 14] циклов.

Оценивались частота, степень тяжести, сроки развития и факторы риска развития эндокринологических иммуноопосредованных НЯ: гипофизита, тиреоидита, надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета.

Диагноз гипофизита устанавливался на основании снижения уровней гормонов гипофиза – адренокортикотропного гормона (АКТГ) и/или тиреотропного гормона (ТТГ) с одновременным снижением гормонов щитовидной железы (свободного трийодтиронина – Т3 и свободного тироксина – Т4). Тиреоидит подтверждался снижением уровня

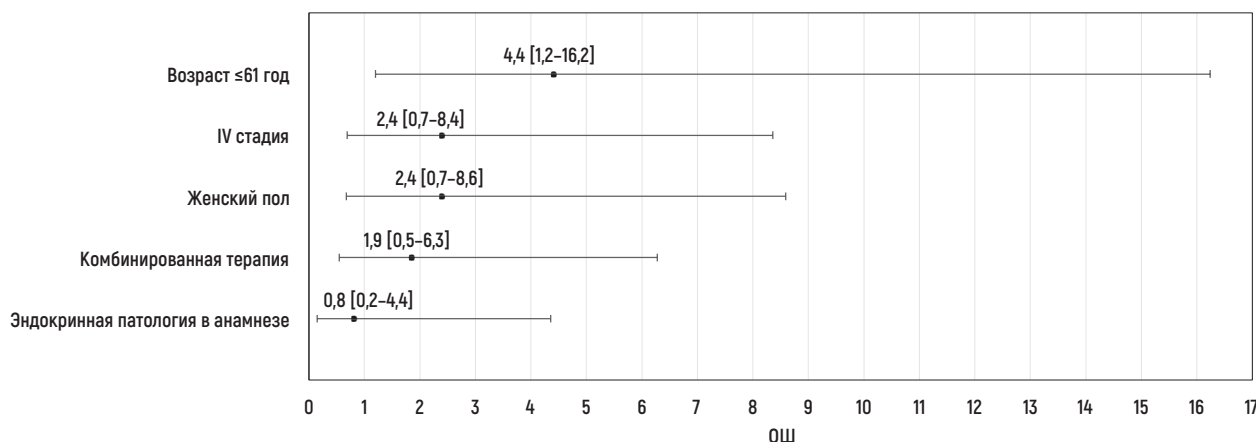


РИС. ОШ и 95% ДИ для изученных факторов риска.

FIGURE. Odds ratio and 95% confidence interval for the analyzed risk factors.

ТТГ с одновременным повышением свободного Т4 или свободного Т3 для гипертиреоидной фазы или повышением уровня ТТГ в сочетании со снижением уровня свободного Т4 для гипотиреоидной фазы заболевания. Для диагностики надпочечниковой недостаточности использовался уровень АКТГ. Сахарный диабет устанавливался на основании клинических симптомов (полиурия, полидипсия, потеря массы тела) и лабораторных данных — повышенная концентрация глюкозы натощак в плазме крови.

Изучение параметров гормонального статуса проводилось в рамках обязательного скрининга осложнений каждые 6 нед и внепланово — при появлении симптоматики.

Градация степени тяжести НЯ оценивалась в соответствии с общей терминологией критериев НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE v5.0, November 27, 2017) [12].

Лабораторные исследования выполнены с помощью автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторов: Access 2 (Beckman Coulter, США) и IMMULITE 2000xpi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Принятые референсные значения: АКТГ (5–46 пг/мл), ТТГ (0,4–4,0 мЕд/л), Т4 свободный (11,5–22,7 пмоль/л), Т3 свободный (2,8–6,45 пмоль/л), глюкоза (4,1–5,9 ммоль/л).

Патология эндокринной системы, предшествующая началу лечения ИКТИ, оценена на основании анамнестических данных; она диагностирована у 10 (16%) пациентов. У 5 из них была затронута щитовидная железа: тиреоидит без клинической симптоматики выявлен у 2, у 1 — узловые образования щитовидной железы, не требовавшие назначения терапии, у 1 пациента в анамнезе была гемитиреоидэктомия по поводу узлового зоба (принимал антигипертиреоидный препарат тиамазол), еще 1 пациент перенес удаление щитовидной железы в связи с вы-

явленным новообразованием в 1999 г. и принимал левотироксин в суточной дозе 150 мкг. Сахарный диабет 2-го типа имели 2 пациента, обоим проводилась инсулинотерапия. У 1 пациента диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе. У 2 пациентов по данным магнитно-резонансной томографии выявлен синдром «пустого турецкого седла».

В качестве факторов риска оценены: пол, возраст, стадия заболевания, локализация опухоли, режим применения ИКТИ (монотерапия или комбинированная терапия), предшествующая патология эндокринной системы.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) с применением методов описательной статистики; данные представлены как медиана и интерквартильный размах [25 и 75-й процентиля]. Оценку значимости различий в группах проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий хи-квадрат; вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за время наблюдения зарегистрировано 16 НЯ 1–2-го класса по CTCAE у 14 (23%) пациентов: 7 из 21 пациентки с раком яичников, 5 из 28 пациентов с раком легких и 2 из 6 пациентов с раком пищевода (табл. 2). Зависимости частоты развития НЯ от локализации опухоли не отмечено ($p = 0,7$). Медиана возраста пациентов с НЯ составила 55,5 [42,5; 61,5] года, у пациентов без НЯ — 63 [56,5; 67,5] года ($p = 0,025$).

При монотерапии anti-PD1/anti-PDL1 НЯ возникли у 9 (20%) пациентов, при использовании

Таблица 2. Характеристики пациентов с эндокринологическими иммуноопосредованными НЯ
Table 2. Characteristics of patients with endocrine immune related adverse events

№ п/п	Пол	Возраст	Локализация опухоли	Стадия	ИКТИ	НЯ	АКТГ, пг/мл	ТТГ, мЕд/л	Т4 св., пмоль/л	Т3 св., пмоль/л	Время от начала терапии, нед	Класс по СТCAE
1	ж	35	Яичник	IIIC	М	Г	<5	0,29	13,6		7	1
2	ж	53	Яичник	IIIC	М	Г	<5	0,17	13,5		3	1
3	ж	60	Яичник	IIIC	М	Г	<5	–	–		16	1
4	ж	44	Яичник	IIIC	М	Г	<5	–	–		4	1
5а	ж	50	Яичник	IIIC	М	НН	1012				4	1
5б	ж	50	Яичник	IIIC	М	Г+Т	<5	19,5	7,9		7	Г1, Т2
6	м	75	Легкое	IVa	К	Т		27,0	4,5	2,1	18	2
7	ж	41	Яичник	IV	М	Т		52,1	6,3	–	34	2
8	м	57	Легкое	IV	К	Т		26,6	6,5	–	6	2
9	м	77	Легкое	IV	К	Т		9,3	6,4	–	33	2
10	м	42	Пищевод	IV	К	Т		30,8	4,4	3,0	6	2
11	м	62	Легкое	IV	К	Т		0,02	21,0	7,5	6	1
12	ж	67	Пищевод	IIa	М	Т		0,01	5,2	26,0	6	1
13	ж	28	Яичник	IIIC	М	НН	53,2				15	1
14	м	59	Легкие	IIIA	М	СД	Глюкоза 25,5, ммоль/л				3	2

Примечание. ИКТИ: М – монотерапия anti-PD1/PDL1, К – комбинированная терапия – anti-PD1 в сочетании с anti-CTLA-4; НЯ: Г – гипофизит, Т – тиреоидит, НН – надпочечниковая недостаточность; 5а и 5б – одна и та же пациентка, имевшая 3 НЯ.
 Notes. ICPIs: М – monotherapy anti-PD1/PDL1, К – combination therapy with anti-PD1 and anti-CTLA-4;
 AEs – adverse events: Г – hypophysitis, Т – thyroiditis, НН – adrenal insufficiency; 5a and 5b is the same patient who had 3 AEs.

комбинации препаратов anti-CTLA-4 в сочетании с anti-PD1 – у 5 (35%): статистически значимой разницы не получено ($p=0,318$).

Среднее время возникновения НЯ от момента начала лечения не отличалось в зависимости от применяемой схемы и составило при монотерапии 6 [4–15] нед, при комбинированной терапии – 6 [6–18] нед ($p=0,492$).

Выявлено, что шанс развития НЯ статистически значимо выше у пациентов моложе 61 года: ОШ составило 4,4 (95% ДИ 1,198–16,242). Также отмечена тенденция к увеличению шанса развития НЯ у пациентов с IV стадией заболевания: ОШ 2,4 (95% ДИ 0,689–8,362), при терапии комбинацией препаратов – ОШ 1,855 (95% ДИ 0,548–6,277) и у женщин – ОШ 2,4 (95% ДИ 0,67–8,591). Для предшествующей эндокринной патологии, как возможного фактора риска НЯ, ОШ составило 0,813 (95% ДИ 0,152–4,356); см. рисунок.

Гипофизит зарегистрирован у 5 (8%) пациентов, тиреоидит – у 8 (13%), у 2 (3%) пациентов развилась надпочечниковая недостаточность и у 1 (2%) – сахарный диабет. У 1 пациентки наблюдались 3 эндокринопатии: на 4-й неделе развилась недостаточность надпочечников (АКТГ 1012 пг/мл), на 7-й неделе уровень АКТГ резко снизился (<5 пг/мл), что трактовалось как гипофизит, в это же время появились лабораторные признаки тиреоидита (5а и 5б в табл. 2)

Все 5 случаев гипофизита отнесены к 1-му классу СТCAE и зарегистрированы у женщин с раком яичников, стадия заболевания IIIC, принимавших anti-PDL1-препарат. При этом у 2 пациенток (1 и 2) затронуты надпочечники и щитовидная железа. У 3 пациентов (3, 4 и 5б) пострадала только функция надпочечников. Среднее время возникновения гипофизита от начала терапии ИКТИ составило 7 [4; 7] нед, средний возраст пациентов – 50 [44; 53] лет. Все случаи гипофизита протекали бессимптомно и обнаружены во время скрининга.

Из 8 случаев тиреоидита у 6 НЯ проявилось как бессимптомный гипотиреоз (5б, 6, 7, 8, 9, 10) 2-го класса по СТCAE, у 2 – как гипертиреоз (11, 12) 1-го класса по СТCAE. Среднее время возникновения тиреоидита от начала терапии ИКТИ составило 7 [6; 22] нед и не отличалось от такового для гипофизита. Средний возраст пациентов с развившимся тиреоидитом составил 60 [48; 69] лет.

Всем пациентам с гипотиреозом назначена заместительная терапия левотироксином в дозе 50–75 мкг в день. У 1 пациентки наблюдалась нормализация функции щитовидной железы и через 20 нед заместительная терапия была завершена. У оставшихся сохранялись лабораторные признаки гипотиреоза, время приема левотироксина составило более 50 нед.

Развившийся гипертиреоз у 2 пациентов протекал бессимптомно и не требовал применения терапии β -блокаторами. У 1-го пациента он купиро-

вался спонтанно спустя 12 нед после манифестации, у 2-й пациентки наблюдался переход в гипотиреоидную фазу спустя 4 нед.

Два случая надпочечниковой недостаточности, расцененные как 1-й класс по СТСАЕ, развились у 2 пациенток (5а и 13), время возникновения от начала терапии составило 4 и 15 нед. У пациентки 5а отмечались неспецифические симптомы — тошнота и усталость, у пациента 13 клинических симптомов НЯ не отмечено.

Спустя 3 нед после начала терапии ИКТИ диагностирован 1 случай сахарного диабета 2-го класса по СТСАЕ с развитием астении, полиурии и полидипсии. Уровень глюкозы натощак в плазме крови составлял 25,5 ммоль/л, начата инсулинотерапия.

Приостановка терапии ИКТИ не потребовалась ни в одном из всех случаев НЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование ИКТИ ассоциировано с развитием НЯ: гипопизит, патология щитовидной железы, надпочечников, сахарный диабет. Частота развития эндокринных осложнений при терапии ИКТИ остается значимой, согласно данным нашего одноцентрового исследования, у 23% пациентов развиваются НЯ.

В ранних исследованиях сообщалось о том, что комбинация препаратов ассоциирована с большей частотой возникновения НЯ [13]; опубликованы данные о частоте возникновения НЯ при терапии anti-CTLA-4 в сочетании с anti-PD1, равной 16,7–50% [14–17] и 6,1–10% при терапии anti-PDL1 [18, 19].

Наши данные подтверждают эту тенденцию: НЯ среди пациентов, принимавших комбинацию anti-CTLA-4 в сочетании с anti-PD1, развивались чаще — у 35% пациентов против 20% у пациентов, принимавших монотерапию (anti-PDL1/anti-PD1). В целом частота развития НЯ при монотерапии оказалась выше, чем в других исследованиях, что, в частности, может быть обусловлено выполнением программы скрининга.

Установлена статистически значимая ассоциация между возрастом моложе 61 года и повышением шанса развития НЯ. Пол, схема терапии, стадия заболевания и предшествующая эндокринная патология не были статистически значимо ассоциированы с частотой развития НЯ. Имеются сообщения об увеличении риска развития НЯ у лиц с предшествующей патологией эндокринных органов, в частности щитовидной железы [10]. Отсутствие этой ассоциации в данном исследовании связано, вероятно, с ограниченным числом пациентов.

Медиана времени возникновения НЯ от начала лечения ИКТИ составила 6 нед: у 9 (64%) пациентов с НЯ сроки их развития составили от 3 до 7 нед, у 3 (22%) — от 15–18 нед и еще у 2 (14%) —

33–34 нед. Это подтверждает обоснованность исследования гормонального профиля каждые 2 цикла (6 нед).

Частота развития симптоматических НЯ в нашем исследовании составила 2 (13%), что согласуется с данными других исследований [20] и подчеркивает необходимость рутинного скрининга. Особенность тиреоидита в том, что симптомы, как правило, появляются у пациентов в гипертиреоидной фазе [21].

При терапии ИКТИ чаще поражалась щитовидная железа. Тиреоидит проявлял себя как гипотиреоз (10%) или гипертиреоз (3%), что сопоставимо с данными Y. Zhai и соавт, которые приводят частоту 14 и 7,5% соответственно [22]. У 1 нашего пациента наблюдался тиреотоксикоз с исходом в гипотиреоз. Все случаи развившегося гипотиреоза потребовали назначения заместительной терапии, которая была прекращена только в одном случае в связи с нормализацией функции щитовидной железы.

На втором месте по частоте эндокринных НЯ выявлен гипопизит (8%); сахарный диабет и недостаточность надпочечников зарегистрированы реже (2–3%). Ранее опубликованы данные о частоте 11, 11,6% [22] и менее 1% [23] для гипопизита, недостаточности надпочечников и сахарного диабета соответственно. Уровень кортизола не изучался, что могло привести к снижению частоты выявления надпочечниковой недостаточности.

Средний возраст пациентов с гипопизитом составил 50 лет, что меньше, чем в ранних сообщениях (62–64,5 года) [24, 25]. Данные получены впервые и, вероятно, связаны с ограниченным числом пациентов.

Все развившиеся НЯ отнесены к 1–2-му классам по СТСАЕ и не потребовали отмены или корректировки доз применяемых препаратов ИКТИ.

Ни у одного из пациентов в нашем исследовании не развились тяжелые осложнения, такие как надпочечниковый криз (вследствие гипопизита или недостаточности надпочечников), описанные в других исследованиях [26].

Ограничениями исследования являются его ретроспективный характер и ограниченное число пациентов.

Насколько нам известно, это исследование является первым подробным описанием НЯ, связанных с терапией ИКТИ, и выполненным в России. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения факторов риска и оптимальных сроков проведения скрининга развития НЯ со стороны эндокринной системы.

Одним из путей поиска факторов риска развития НЯ может служить оценка биомаркеров токсичности ИКТИ в области взаимодействия опухоли с микроокружением, иммунной системой и геномом пациента [27]. Так генотип HLA может быть связан

с повышенным риском развития НЯ. Имеются сообщения о случае возникновения инсулинзависимого диабета после иммунотерапии у пациента, имевшего гаплотип HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01, наиболее ассоциированный с аутоиммунным диабетом 1 в Японии [28].

ВЫВОДЫ

Частота развития НЯ со стороны эндокринной системы при применении ИКТИ составляет 23%. Наиболее часто развиваются тиреоидит (13%) и гипопаратиреоз (8%); сахарный диабет и недостаточность надпочечников встречаются реже (2–3%). Получен-

ные нами данные говорят об увеличении шанса НЯ у пациентов моложе 61 года и отсутствии статистически значимого влияния пола, стадии заболевания, схемы терапии и предшествующей эндокринной патологии на частоту развития НЯ. В большинстве случаев НЯ протекают бессимптомно, что требует проведения скрининга всех пациентов каждые 6 нед.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Paz-Ares L, Urban L, Audigier-Valette C et al. Safety of flat-dose nivolumab plus weight-based ipilimumab for the first-line (1L) treatment of advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 10 (13): 493. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.635
2. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378 (2): 158–68. DOI: 10.1056/NEJMr1703481
3. Kumar V, Chaundary N, Garg M et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8 (8): 49. DOI: 10.3389/fphar.2017.0004
4. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev* 2019; 40 (1): 17–65. DOI: 10.1210/er.2018-00006
5. Remon J, Mezquita L, Corral J et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: focusing on non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl. 13): 1516–33. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.52
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
8. Weber JS, Dummer R, de Pril V et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013; 119: 1675–82. DOI: 10.1002/cncr.27969
9. Szol M, Postow MA, Davies MJ et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017; 58: 70–6. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002
10. Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (3): 337–45. DOI: 10.1007/s40618-019-01112-8
11. AJCC (American Joint Committee on Cancer) cancer staging manual, eighth edition Published: June 5, 2018. <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Published: November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
13. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (7): 785–92. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389
14. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
15. Sampson JH, Vlahovic G, Sahebjam S et al. Preliminary safety and activity of nivolumab and its combination with ipilimumab in recurrent glioblastoma (GBM): CHECKMATE-143. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 15): 3010a. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3010
16. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369
17. Hammers HJ, Plimack ER, Sternberg C et al. CheckMate 214: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 15): TPS4578a. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps4578
18. Kelly AK, Infante JR, Taylor MH et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer* 2018; 124: 2010–7. DOI: 10.1002/cncr.31293
19. Gulley JL, Spigel D, Kelly K et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: A phase 1b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 15): 8034a. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8034
20. Ryder M, Callahan M, Postow M et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21 (2): 371–81. DOI: 10.1530/ERC-13-0499
21. Scott ES, Long GV, Guminski A et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma. *Eur J Endocrinol* 2018; 178 (2): 173–80. DOI: 10.1530/EJE-17-0810
22. Zhai Y, Ye X, Hu F et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *J Immunother Cancer* 2019; 7 (1): 286. DOI: 10.1186/s40425-019-0754-2
23. Venetsanaki V, Boutis A, Chrisoulidou A, Papakotoulas P. Diabetes mellitus secondary to treatment with immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol* 2019; 26(1): e111–e114. DOI: 10.3747/co.26.4151

24. Lin CH, Chen KH, Chen KY *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy-induced hypophysitis — a case series of Taiwanese patients. *J Formos Med Assoc* 2019; 118 (1 Pt 3): 524–29. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.07.014
25. Wei KZ, Baxter M, Casasola R. Hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors in a Scottish melanoma population. *Melanoma Manag* 2019; 6 (1): MMT13. DOI: 10.2217/mmt-2018-0009
26. Cukier P, Santini FC, Scaranti M *et al.* Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24 (12): 331–47. DOI: 10.1530/ERC-17-0358
27. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019; p. 133–50. DOI: 10.1038/s41568-019-0116-x
28. Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C *et al.* Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD4 + T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2015; 3: 452–7. DOI: 10.1111/cei.12603

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Поддубская Елена Владимировна, канд. мед. наук, зам. директора Клинического центра по онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6476-6337>

Секачева Марина Игоревна, д-р мед. наук, профессор, директор Института персонализированной медицины, руководитель Центра персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Гурьянова Анастасия Андреевна, студентка 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-2164>

Elena V. Poddubskaya, PhD, Deputy Director of Clinical Center for Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6476-6337>

Marina I. Sekacheva, DMSc, Professor, Director of the Institute for Personalized Medicine, Director of the Center for Personalized Oncology Sechenov OncoTarget, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Anastasia A. Guryanova, 5th year Student of the International School "Medicine of the Future" of Biomedical Science & Technology Park, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6589-2164>

Сравнительная оценка до- и послеоперационного назначения цитиколина: клинические исходы и объем ишемического повреждения головного мозга после удаления менингиомы

Г.З. Суфианова^{1,2}, А.Г. Шапкин^{1,2}, А.А. Суфианов^{2,3}, М.С. Хлесткина^{1,2}, Р.А. Суфианов³, А.М. Машкин^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

В экспериментальной модели ишемии головного мозга показана большая эффективность цитиколина при его профилактическом назначении по сравнению с лечебным.

Цель. Изучить основные клинические исходы и динамику морфометрических показателей ишемического повреждения головного мозга по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов с менингиомами основания черепа в послеоперационном периоде на фоне профилактического и лечебного назначения цитиколина.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента в возрасте от 40 до 69 лет с менингиомами основания черепа. Ретроспективно сформированы: 1-я (контрольная) группа (n=17) и 3-я, в которой цитиколин вводился в послеоперационном периоде в течение 7–21 сут в дозе 1000 мг 2 раза в день внутривенно (n=25). Вторая группа (n=11), в которой цитиколин вводился профилактически за 1,5–2,5 ч до операции в дозе 2000 мг внутривенно, набрана проспективно. Оценены основные клинические исходы и данные КТ-морфометрии.

Результаты. Среднее время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии было минимальным во 2-й группе: 9,6±3,2 дня против 17,6±3,7 дня в контрольной (p=0,049). Послеоперационная летальность составила: в контроле 24%, во 2-й группе 9%, в 3-й группе 20%. Сроки развития летальных исходов в 1-й группе – менее 21 дня, во 2 и 3-й группах – более 21 дня. По неврологическим исходам и общему койко-дню группы не различались. Средний объем ишемического повреждения головного мозга в 1-е сутки после операции во 2-й группе был меньше, чем в контроле, и составил 111,7±15,2 см³ против 151,3±17,1 см³ соответственно (p=0,044).

Заключение. Профилактическое назначение цитиколина перед операцией удаления опухоли может обладать эффективным потенциалом в отношении уменьшения выраженности и распространенности ишемического отека головного мозга. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования.

Ключевые слова: послеоперационная ишемия головного мозга, цитиколин, КТ-морфометрия, объем ишемии.

Рубрики MeSH:

ЧЕРЕПА ОСНОВАНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ХИРУРГИЯ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ - ДИАГНОСТИКА - ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ

ЦИТИДИНДИФОСФАТХОЛИН - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

МОЗГА ГОЛОВНОГО ИШЕМИЯ - ДИАГНОСТИКА - ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ - ЭТИОЛОГИЯ

ТОМОГРАФИЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ - МЕТОДЫ

Для цитирования: Суфианова Г.З., Шапкин А.Г., Суфианов А.А. и др. Сравнительная оценка до- и послеоперационного назначения цитиколина: клинические исходы и объем ишемического повреждения головного мозга после удаления менингиомы. Сеченовский вестник. 2019; 10 (4): 12–20. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.12-20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России.

Адрес: ул. Одесская, 54, г. Тюмень, 625023, Россия

Тел.: +7 (3452) 29-37-07

E-mail: sufarm@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 12.07.2019

Статья принята к печати: 25.11.2019

Comparative evaluation of pre- and postoperative administration of citicoline: clinical outcomes and the volume of ischemic brain damage after meningioma removal

Galina Z. Sufianova^{1,2}, Andrei G. Shapkin^{1,2}, Albert A. Sufianov^{2,3},
Maria S. Khlestkina^{1,2}, Rinat A. Sufianov³, Andrei M. Mashkin^{2,3}

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

In the experimental model of cerebral ischemia, citicoline has shown greater effectiveness with its preventive use compared with therapeutic one.

Aim. To study the main clinical outcomes and the dynamics of morphometric indicators of ischemic brain damage according to computed tomography (CT) data in patients with meningiomas of the skull base in the postoperative period against the background of prophylactic and therapeutic administration of citicoline.

Materials and methods. The study included 53 patients aged 40 to 69 years with the skull base meningiomas. The first (control) group (n=17) and the third group, in which citicoline was administered in the postoperative period for 7–21 days at a dose of 1000 mg 2 times a day intravenously (n=25), were formed retrospectively. The second group (n=11), in which citicoline was administered prophylactically 1.5–2.5 hours before surgery at a dose of 2000 mg intravenously, was formed prospectively. We evaluated the main clinical outcomes and CT morphometry data.

Results. The average time spent in the intensive care unit was minimal in the second group: 9.6 ± 3.2 days vs 17.6 ± 3.7 days in the control ($p=0.049$). Postoperative mortality was 24% in the control group, 9% in the second group, and 20% in the third group. The survival time in the first group was less than 21 days, over 21 days in the second and third groups. The groups did not differ in neurological outcomes and overall in-hospital stay. The average volume of ischemic brain damage on the first day after surgery in the second group was less than in the control group, and amounted to 111.7 ± 15.2 cm³ against 151.3 ± 17.1 cm³, respectively ($p=0.044$).

Conclusion. The prophylactic administration of citicoline before a tumor removal operation may have effective potential for reducing the severity and prevalence of ischemic cerebral edema. Further randomized clinical trials are needed.

Keywords: postoperative cerebral ischemia, citicoline, CT morphometry, ischemia volume.

MeSH terms

SKULL BASE NEOPLASMS - SURGERY

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS - DIAGNOSIS - - PREVENTION AND CONTROL

CYTIDINE DIPHOSPHATE CHOLINE - THERAPEUTIC USE

BRAIN ISCHEMIA - DIAGNOSIS - - PREVENTION AND CONTROL - - ETIOLOGY

TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED - METHODS

For citation: Sufianova G.Z., Shapkin A.G., Sufianov A.A. et al. Comparative evaluation of pre- and postoperative administration of citicoline: clinical outcomes and the volume of ischemic brain damage after meningioma removal. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (4): 12–20. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.12-20

CONTACT INFORMATION:

Galina Z. Sufianova, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pharmacology Department, Tyumen State Medical University.

Address: 54 Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Tel.: +7 (3452) 29-37-07

E-mail: sufarm@mail.ru

The article received: 12.07.2019

The article approved for publication: 25.11.2019

Список сокращений

КТ – компьютерная томография

ОРИТ – отделение интенсивной терапии и реанимации

ШИГ – шкала исходов Глазго

ШКГ – шкала комы Глазго

HU – Hounsfield units (единицы Хаунсфилда)

Ишемия головного мозга вследствие вазоспазма — одно из самых частых осложнений в послеоперационном периоде при нейрохирургических вмешательствах на основании черепа [1, 2]. В связи с этим растет актуальность разработки новых методов профилактики и лечения, направленных на предотвращение вазоспазма и ишемии мозга, а также предупреждение вторичной гибели нейронов. Принципы терапии, направленные на улучшение кровотока головного мозга, недостаточно эффективны, поэтому в последнее время большое внимание привлекают нейропротекторные средства, задачей которых является повышение устойчивости церебральных нейронов к ишемии [1–4]. Таргетным действием на ключевые звенья повреждения нервной ткани различного генеза обладает препарат из группы нейропротекторов — цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, ЦДФ-холин) — естественный эндогенный моноклеотид, идентичный фосфатидилхолину и состоящий из холина, пирофосфата и цитидина [1, 5]. Ранее продемонстрировано, что лечение цитиколином в постишемическом периоде приводит к функциональному и морфологическому восстановлению клеток мозга за счет его влияния на синтез фосфолипидов и участия холина в нейрохимических процессах [1, 5–7].

В экспериментальном исследовании нами показано, что профилактическое применение цитиколина эффективнее лечебного при моделировании транзиторной ишемии головного мозга у крыс [8]. До настоящего времени не проводилось сравнительных клинических исследований защитного действия цитиколина при ишемии головного мозга на фоне его профилактического и лечебного применения.

Цель исследования: изучить основные клинические исходы и динамику морфометрических показателей ишемического повреждения головного мозга по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов с менингиомами основания черепа в послеоперационном периоде на фоне профилактического и лечебного назначения цитиколина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование с участием 53 пациентов в возрасте от 40 до 69 лет (средний возраст $55,6 \pm 1,1$ года, 18 мужчин и 35 женщин), госпитализированных в 4-е нейрохирургическое отделение (нейроонкологии) ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень) в период с 2011 по 2017 г. Исследование одобрено локальным комитетом по этике (№1 от 21.04.2014).

У всех пациентов или их представителей взято согласие, входящее в стандартный бланк при поступлении в лечебное учреждение, на проведение необходимых диагностических и лечебных мероприятий в условиях нейрохирургического стационара

в соответствии с законодательством Российской Федерации. Оперативные вмешательства выполнялись одной и той же операционной бригадой с минимальной хирургической инвазией, с использованием операционного микроскопа и нейрофизиологического мониторинга.

В соответствии с целью исследования набраны 3 группы пациентов. Первая и 3-я группы формировались ретроспективно и соответствовали следующим критериям включения:

- ишемическое повреждение головного мозга, развившееся в послеоперационном периоде и подтвержденное данными КТ;
- объем ишемического повреждения в 1-е сутки после операции ≥ 30 см³;
- механизм ишемического повреждения: вазоспазм в бассейне средней или передней мозговой артерии, подтвержденный результатами КТ перфузии головного мозга.

Критерии не включения в исследование:

- наличие оперативных вмешательств на головном мозге, предшествующих операции удаления менингиомы;
- наличие декомпенсированных соматических предоперационных осложнений, не связанных с ишемическим повреждением головного мозга.

Критерии исключения:

- наличие декомпенсированных соматических послеоперационных осложнений, не связанных с ишемическим повреждением головного мозга.

Группа лечебного применения цитиколина (3-я группа) включала 25 пациентов (средний возраст $55,9 \pm 1,7$ года, 8 мужчин и 17 женщин, объем опухоли $13,2 \pm 0,9$ см³), которым цитиколин вводился в послеоперационном периоде внутривенно (в/в) 2 раза в день по 1000 мг в течение 7–21 дня (в среднем $14,2 \pm 2,2$ сут).

Контрольная (1-я) группа пациентов, у которых цитиколин не применялся, подобрана по полу и возрасту пациентов, а также объему опухоли для соответствия аналогичным параметрам в 3-й группе и представлена 17 пациентами (средний возраст $55,0 \pm 2,1$ года, 6 мужчин и 11 женщин).

Вторая группа формировалась проспективно для соответствия распределения по полу, возрасту пациентов, а также объему опухоли пациентам 3-й группы и представлена 11 пациентами (средний возраст $55,8 \pm 2,7$ года, 4 мужчины и 7 женщин), которым цитиколин вводился в дозе 2000 мг в/в однократно за 1,5–2,5 ч до начала оперативного вмешательства на головном мозге (рис. 1).

Обследование пациентов всех групп проводили согласно принятым медико-экономическим стандартам. Клиническую диагностику проводили согласно общепринятым в неврологии правилам: сбор анамнеза, оценка соматического и неврологического статусов, уровня сознания по шкале комы

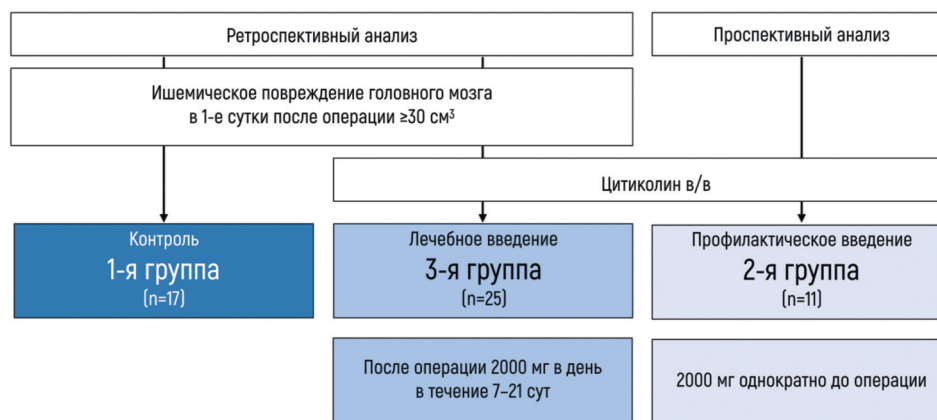


РИС. 1. Схема исследования.
FIGURE 1. Design of the study.

Глазго (ШКГ). Для оценки исходов и качества жизни пациентов, с учетом социальной активности и остаточных психоневрологических нарушений, при выписке из стационара использовали шкалу исходов Глазго (ШИГ) [9].

КТ головного мозга проводилась на томографах Toshiba Aquilion 64 (Toshiba Medical Systems, Япония) и Canon Aquilion ONE Next Generation (Canon Medical Systems Europe, Германия). Исследование выполняли при поступлении в стационар, интраоперационно, в 1-е сутки после операции, далее ежедневно или с интервалом 2–3 дня до момента перевода пациента из отделения интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ), а также в условиях отделения нейроонкологии перед выпиской из стационара. В основном использовали стандартные укладки с получением срезов в интервале 0,75 и 4 мм. В каждом случае изучались размер, денситометрическая плотность и локализация очага ишемического поражения головного мозга с использованием специализированной программы для проведения КТ-морфометрии, написанной на языке Matlab. После автоматической сегментации области ишемии с последующим расчетом площади ишемического повреждения на всех КТ-срезах производился расчет объема повреждения путем интегрирования полученных результатов. Денситометрическая плотность мозговой ткани в очаге повреждения оценивалась по шкале единиц Хаунсфилда (Hounsfield units – HU) в полуавтоматическом режиме путем вычисления среднего показателя во всех сегментированных областях. У каждого пациента вычисленные динамические (от момента операции до момента перевода из ОРИТ) кривые объемов и КТ-плотности в области ишемии интерполировались с шагом в 1 сут с последующим усреднением интерполированных кривых по всем пациентам.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

- уровень сознания по ШКГ в 1-й день после операции;
- время нахождения в ОРИТ;
- общий койко-день;
- послеоперационная летальность;
- клинические исходы по ШИГ на момент выписки из стационара;
- показатели КТ-морфометрии головного мозга в послеоперационном периоде.

Для оценки статистической значимости полученных результатов использовались непараметрические критерии Уилкоксона и U Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка средней и/или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР) [25-й; 75-й процентиля].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические исходы

Исходные характеристики пациентов представлены в таблице. От момента первичного выявления объемного образования до операции проходило от 1 мес до 12 лет. При поступлении в стационар 18% пациентов 1 и 2-й групп и 20% пациентов 3-й группы не имели явных неврологических нарушений. Неврологический дефицит легкой степени, включавший умеренную пирамидную симптоматику, глазодвигательные, вестибуло-атактические нарушения, цефалгию, выявлялся примерно у 1/2 пациентов во всех группах. У 27–28% пациентов в 3 группах наблюдались неврологические нарушения средней степени: умеренный гемипарез и атаксия. Все пациенты были способны к самостоятельному передвижению, никто не нуждался в уходе. Группы не отличались по продолжительности оперативного вмешательства (от 4 до 10 ч) и объему кровопотери (в среднем 1000–1200 мл).

Основные неврологические нарушения наблюдались в результате развития в послеоперационном

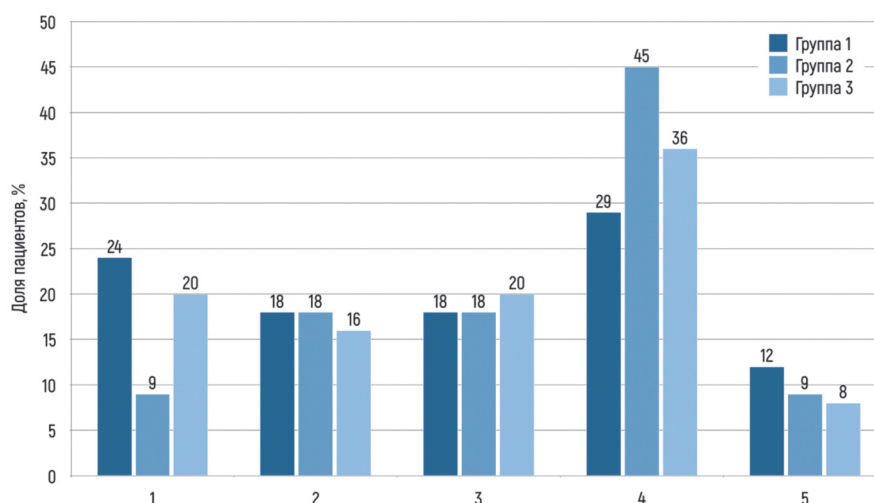


РИС. 2. Распределение пациентов различных групп согласно ШИГ на момент выписки.

Примечание: 1 — летальный исход; 2 — вегетативное состояние; 3 — глубокая инвалидизация; 4 — умеренная инвалидизация; 5 — хорошее восстановление.

FIGURE 2. Distribution of the patients in different groups according to Glasgow scale at the moment of discharge.

Notes: 1 — death; 2 — persistent vegetative state; 3 — severe disability; 4 — moderate disability; 5 — good recovery.

Таблица. Исходные характеристики пациентов

Table. Baseline characteristics of the patients

Признак	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=25)	Значение p
Мужчины, n (%)	6 (35)	4 (36)	8 (32)	ns
Возраст, M±m, лет	55,0±2,1	55,8±2,7	55,9±1,7	ns
Объем опухоли, см ³	13,7±0,6	13,9±2,1	13,2±0,9	ns
Время от момента первичного выявления объемного образования до операции, Ме [ИКР], мес	1,0 [0,6; 4]	2,0 [0,8; 3,5]	1,0 [0,6; 3]	ns
Выраженность неврологической симптоматики, n (%):				
легкие нарушения	9 (53)	6 (55)	13 (52)	ns
умеренные нарушения	5 (29)	3 (27)	7 (28)	ns
симптомы отсутствуют	3 (18)	2 (18)	5 (20)	ns
Время операции, мин	514,7±26,6	519,6±37,7	516,9±22,4	ns
Объем кровопотери, мл	1017,6±162,8	1136,3±257,4	1126,0±118,5	ns

Примечание: ns (not significant) — незначимо.

периоде ишемии головного мозга вазоспастического генеза. Пациенты контрольной группы в среднем находились в условиях ОРИТ $17,6 \pm 3,7$ дня, общий койко-день нахождения в стационаре составил $27,4 \pm 3,2$ дня. В 1-й день после операции уровень сознания по ШКГ более 11 баллов отмечен у 11 (65%) пациентов, состояние комы (ШКГ от 3 до 7 баллов) — у 4 (24%). К моменту перевода из ОРИТ число пациентов этой группы в оглушении и ясном сознании (ШКГ от 11 баллов) увеличилось до 13 (77%). При выписке из стационара, согласно ШИГ, хорошее восстановление неврологических функций у пациентов этой группы отмечалось только в 2 (12%) случаях; в послеоперационном периоде умерли 4 (24%) пациента (рис. 2). В контрольной группе при анализе кривой Каплана—Мейера наблюдалась максимальная летальность среди пациентов всех групп, преимущественно с 1 по 3-ю неделю после операции (рис. 3).

Анализ основных клинических исходов у пациентов 3-й группы, получавших цитиколин в послеоперационном периоде, не выявил значимых отличий от контрольной группы. Среднее время нахождения пациентов в ОРИТ было несколько меньше, чем в контрольной группе, и составило $14,4 \pm 2,4$ дня, продолжительность лечения в стационаре — $27,6 \pm 2,2$ дня. В 1-й день после операции число пациентов в состоянии умеренной и глубокой комы (3–7 баллов по ШКГ) составило 6 (24%), в оглушении и ясном сознании (11–15 баллов по ШКГ) — 15 (60%), что сопоставимо с показателями контрольной группы. При переводе из ОРИТ доля пациентов с показателями ШКГ менее 7 и более 11 баллов также существенным образом не отличалась от аналогичного показателя в контрольной группе и составила 5 (20%) и 20 (80%) пациентов соответственно. При выписке из стационара хоро-

шее восстановление неврологических функций отмечалось только в 2 (8%) случаях, послеоперационная летальность составила 20% (5 пациентов); см. рис. 2. Несмотря на отсутствие значимых отличий по основным клиническим исходам, у пациентов 3-й группы при анализе кривой Каплана–Мейера летальность пациентов в группе профилактического применения цитиколина в основном наблюдалась с 3-й недели после операции (см. рис. 3). Послеоперационная летальность пациентов в этот период объясняется развитием сопутствующей полиорганной недостаточности или инфекционных осложнений.

У пациентов 2-й группы, получавших цитиколин перед проведением оперативного вмешательства, среднее время нахождения в ОРИТ было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, и составляло $9,6 \pm 3,2$ дня ($p=0,049$); средняя продолжительность лечения в стационаре – $29,7 \pm 3,9$ сут и не превышала койко-день в контрольной и 3-й группах. Во 2-й группе в 1-е сутки после операции пациентов с уровнем сознания менее 6 баллов по ШКГ не наблюдалось, только 1 (9%) пациент находился в умеренной коме (6–7 баллов по ШКГ). Число пациентов с оглушением и ясным сознанием (более 11 баллов по ШКГ) соответствовало аналогичным показателям в других группах и составило 7 (64%). При переводе из ОРИТ число пациентов с уровнем сознания по ШКГ менее 4 баллов – 1 (9%), в ясном сознании (14–15 баллов) – 10 (91%). При выписке из стационара хорошее восстановление неврологических функций отмечалось у 9% (1 пациент). В этой группе наблюдались минимальные показатели летальности на 40-е сутки после операции – 9% (1 пациент); см. рис. 2, 3.

КТ-морфометрия

Денситометрические показатели изменения плотности ишемизированной мозговой ткани у пациентов всех групп варьировали от 21 до 28 НУ (рис. 4). Максимальная плотность в области ишемии в течение первых 3 сут прогрессивно снижалась с 28 до 20–22 НУ. При этом у пациентов контрольной группы можно отметить минимумы КТ-плотности ишемизированной мозговой ткани на 3–4 и 9-е сутки после операции, что вероятно отражает цикличность вазогенного и цитотоксического отека мозговой ткани при ишемическом повреждении. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений денситометрической плотности головного мозга у пациентов в 3 группах, во 2-й отмечалась тенденция к более высоким показателям КТ-плотности по шкале Хаунсфилда (см. рис. 4).

Более показательна динамика изменения объема ишемизированной мозговой ткани (рис. 5). У пациентов контрольной группы средний объем области повреждения головного мозга в 1-е сутки после опе-

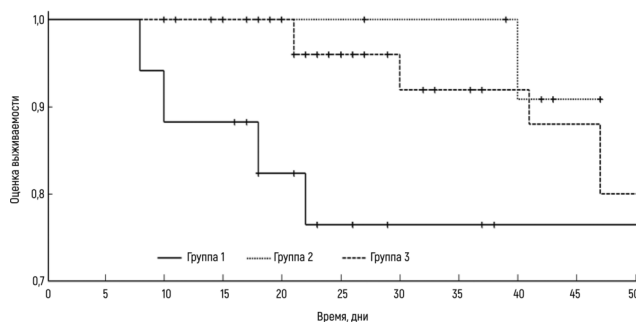


РИС. 3. Кривая Каплана–Мейера выживаемости пациентов различных групп.

FIGURE 3. Kaplan–Meyer survival curve of the patients in different groups.

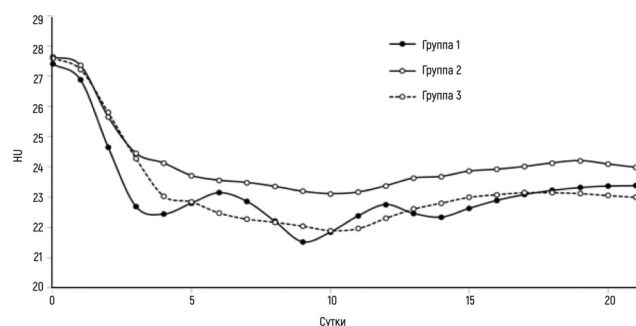


РИС. 4. Динамика денситометрических показателей по шкале Хаунсфилда (НУ) в области ишемии по данным КТ головного мозга в послеоперационном периоде.

FIGURE 4. The CT densitometry indices according to the Hounsfield scale (HU) in the areas of brain ischemia in the postoperative period.

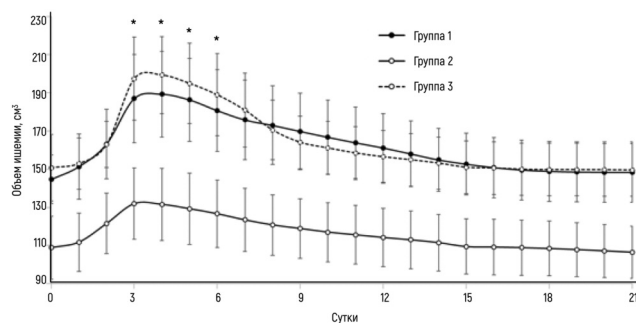


РИС. 5. Динамика изменения объема ишемии головного мозга в послеоперационном периоде.

* $p<0,05$ в сравнении с 0–1 и 14–21-ми сутками в 1 и 3-й группах.

FIGURE 5. The changes of the cerebral ischemia volume in the postoperative period.

* $p<0,05$ compared with days 0–1, 14–21 in groups 1 and 3.

рации составил $151,3 \pm 17,1$ см³. К 3–5-м суткам объем ишемических нарушений статистически значимо увеличивался до $187,6 \pm 20,7$ см³ ($p=0,036$) с последующим постепенным уменьшением до прак-

тически исходного уровня — $150,3 \pm 15,9 \text{ см}^3$. Динамика изменения объема ишемии в 3-й группе, на фоне лечебного назначения цитиколина, не отличалась от аналогичных изменений у пациентов контрольной группы (см. рис. 5). Во 2-й группе при профилактическом назначении цитиколина как в 1-е сутки, так и в последующие дни средний объем ишемического повреждения головного мозга был значительно меньше, чем в других группах, и составлял в 1-е сутки $111,7 \pm 15,2 \text{ см}^3$ ($p=0,044$ в сравнении с контрольной группой; $p=0,021$ в сравнении с 3-й группой).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема коррекции интраоперационных и послеоперационных ишемических нарушений является актуальной для современной анестезиологии и нейрохирургии. Вазоспазм после операций на головном мозге приводит к существенному ухудшению реабилитационного потенциала и сопровождается высокой смертностью пациентов. В настоящее время отсутствует единый эффективный способ лечения сосудистого вазоспазма, а существующие методы терапии не влияют на все этапы патогенеза и не всегда позволяют избежать развития ишемических повреждений головного мозга.

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является естественным метаболитом, играющим важную роль в синтезе фосфолипидов [6, 7]. В последние годы цитиколин — объект особого интереса как эффективное нейропротекторное средство [6, 7, 10]. Нейропротекторный эффект данного препарата неоднократно подтвержден во многих экспериментальных и клинических исследованиях [6–8, 11]. При этом установлено, что наиболее раннее назначение цитиколина при острых нарушениях мозгового кровообращения существенно улучшает функциональные исходы и реабилитацию пациентов [6, 10, 12]. В большинстве исследований, как экспериментальных, так и клинических, рассматривается эффективность лечебного назначения данного препарата в постишемическом периоде [5, 7, 11].

Как видно из полученных в нашем исследовании результатов, при назначении цитиколина в пост-ишемическом периоде практически не отмечается снижения неврологического дефицита в сравнении с контрольной группой. Также не наблюдается существенных изменений динамики объема ишемии. Данное расхождение с результатами исследований других авторов, возможно, связано с тем, что препарат вводился в относительно короткий период острого ишемического повреждения, в то время как для оценки репаративных эффектов требуется более длительное время [5]. Тем не менее при анализе летальности пациентов при построении кривой Каплана–Мейера можно отметить уменьшение ча-

стоты летальных исходов в раннем послеоперационном периоде с практически полным отсутствием летальных исходов в первые 3 нед наблюдения, т.е. в тот период, когда осуществлялось назначение цитиколина.

Максимальный нейропротективный эффект цитиколина, подтвержденный клиническими данными и оценкой динамики объема и плотности очага ишемического повреждения, наблюдался у пациентов 2-й группы, при его однократном назначении в предоперационном периоде. Полученные результаты нельзя однозначно объяснить влиянием исследуемого препарата на синтез фосфолипидов. Ключевой особенностью фармакокинетики цитиколина является то, что при его экзогенном поступлении он под действием цитидин-дезаминазы в плазме достаточно быстро метаболизируется до уридина, при этом экзогенные фракции цитидина и уридина максимально накапливаются в ткани головного мозга в химически свободной форме в среднем через 60 мин после парентерального введения [4]. Таким образом, можно предполагать, что нейропротективный эффект цитиколина может быть связан с активацией его метаболитами (в частности, уридином) специфических пиримидиновых P2Y-рецепторов на мембранах нервных клеток [5, 6, 13].

Дальнейшее изучение рецепторных механизмов фармакологических эффектов цитиколина является перспективным для понимания механизмов активности этого препарата в клинической практике, а также предупреждения ишемических нарушений и лечения нейродегенеративных заболеваний.

Результаты представленного исследования имеют ограничения из-за разного подхода к набору групп: проспективного — для профилактического назначения цитиколина, ретроспективного — для лечебного назначения цитиколина и контрольной группы. Вместе с этим результаты могут служить ориентиром для дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактическое назначение цитиколина у пациентов перед операцией удаления опухоли может обладать более эффективным потенциалом в сравнении с лечебным назначением в отношении уменьшения выраженности и распространенности ишемического отека головного мозга в послеоперационном периоде, уменьшения продолжительности лечения в условиях ОРИТ, снижения частоты летальных исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Суфианова Г.З., Шапкин А.Г. Повреждение нервной ткани: механизмы, модели, методы оценки. М.: Изд-во РАМН, 2014.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Нервные болезни. 2002; 1: 3–7.
3. Шетова И.М., Шамалов Н.А., Боцина А.Ю. Использование цитиколина в остром периоде церебрального инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109 (12 Suppl. 2): 51–4.
4. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. Rev Neurol 2016; 23, 63 (S03): 1–73. PMID: 28417449
5. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. CNS Drugs 2014; 28 (3): 185–93. DOI: 10.1007/s40263-014-0144-8
6. Alvarez-Sabán J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. Brain Sci 2013; 3 (3): 1395–414. DOI: 10.3390/brainsci3031395
7. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis 2005; 18 (2): 336–45. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.10.006
8. Суфианова Г.З., Суфианов А.А., Шапкин А.Г. и др. Профилактическое применение цитиколина эффективнее лечебного при моделировании транзиторной ишемии головного мозга у крыс. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 21–8. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.21-28
9. McMillan T, Wilson L, Ponsford J et al. The Glasgow Outcome Scale – 40 years of application and refinement. Nat Rev Neurol 2016; 12 (8): 477–85. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.89
10. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–7. DOI: 10.2147/CIA.S38420
11. Bustamante A, Giral D, Garcia-Bonilla L et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem 2012; 123 (2): 217–25. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x
12. Мушба А.В., Иванова Д.С., Виноградов О.И. Влияние цитиколина на эффективность восстановительных мероприятий у больных с ишемическим инсультом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (2): 71–5.
13. Koyuncuoglu T, Turkyilmaz M, Goren B et al. Uridine protects against hypoxic-ischemic brain injury by reducing histone deacetylase activity in neonatal rats. Restor Neurol Neurosci 2015; 33 (5): 777–84. DOI: 10.3233/RNN-150549
1. Sufianova G.Z., Shapkin A.G. Povrezhdenie nervnoi tkani: mekhanizmy, modeli, metody otsenki / Damage of nervous tissue: mechanisms, models, assessment methods. Moscow: RAMS Publishing House, 2014. [in Russian]
2. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Neuroprotektivnaia terapiia ishemicheskogo insul'ta. Nervnye bolezni / Neuroprotective therapy of ischemic stroke. Nervous diseases. 2002; 1: 3–7. [in Russian]
3. Shetova I.M., Shamalov N.A., Botsina A.Iu. Ispol'zovanie tsitikolina v ostrom periode tserebral'nogo insul'ta. Zhurn. neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova / The use of citicoline in the acute cerebral stroke. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2009; 109 (12 Suppl. 2): 51–4 [In Russian]
4. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. Rev Neurol 2016; 23, 63 (S03): 1–73. PMID: 28417449
5. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. CNS Drugs 2014; 28 (3): 185–93. DOI: 10.1007/s40263-014-0144-8
6. Alvarez-Sabán J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. Brain Sci 2013; 3 (3): 1395–414. DOI: 10.3390/brainsci3031395
7. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis 2005; 18 (2): 336–45. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.10.006
8. Sufianova G.Z., Sufianov A.A., Shapkin A.G. et al. Profilakticheskoe primeneniye tsitikolina effektivnee lechebnogo pri modelirovaniy transizornoj ishemii golovnogho mozga u krys. Sechenovskii vestnik / Preventive citicoline administration is more effective than therapeutic in model of transient cerebral ischemia in rats. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 21–8. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.21-28 [in Russian]
9. McMillan T, Wilson L, Ponsford J et al. The Glasgow Outcome Scale – 40 years of application and refinement. Nat Rev Neurol 2016; 12 (8): 477–85. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.89
10. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–7. DOI: 10.2147/CIA.S38420
11. Bustamante A, Giral D, Garcia-Bonilla L et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem 2012; 123 (2): 217–25. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x
12. Mushba A.V., Ivanova D.S., Vinogradov O.I. Vliyanie tsitikolina na effektivnost' vosstanovitel'nykh meropriyatii u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova / Assessing the impact of citicoline on the efficiency of rehabilitation measures in patients with ischemic stroke. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016; 116 (2): 71–5. DOI: 10.17116/jnevro20161162171-75 [in Russian]
13. Koyuncuoglu T, Turkyilmaz M, Goren B et al. Uridine protects against hypoxic-ischemic brain injury by reducing histone deacetylase activity in neonatal rats. Restor Neurol Neurosci 2015; 33 (5): 777–84. DOI: 10.3233/RNN-150549

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ, ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Шапкин Андрей Григорьевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГБУ ФЦН, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-0825>

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, глав. врач ФГБУ ФЦН, зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Хлесткина Мария Сергеевна, старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ, ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Суфианов Ринат Альбертович, ассистент кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Машкин Андрей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, зам. глав. врача по перспективному развитию ФГБУ ФЦН, профессор кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2321-2818>

Galina Z. Sufianova, DMSc, Professor, Head of the Pharmacology Department, Tyumen State Medical University, Federal Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Andrei G. Shapkin, PhD, neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-0825>

Albert A. Sufianov, DMSc, Professor, Chief of the Federal Center of Neurosurgery, Head of the Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Maria S. Khlestkina, Associate Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, Federal Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Rinat A. Sufianov, Assistant Professor at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Andrei M. Mashkin, DMSc, Professor, Deputy Chief, Federal Center of Neurosurgery; Professor at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2321-2818>

Длительное применение ингибиторов дипептилпептидазы-4 подавляет системный окислительный стресс у крыс с диабетом 2-го типа

С.С. Болевич¹, П.Ф. Литвицкий¹, В. Яковлевич², С.Б. Болевич¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

²Факультет медицинских наук Крагуевацкого Университета, г. Крагуевац, Сербия

Аннотация

Одним из основных механизмов формирования микро- и макрососудистых ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) служит индукция окислительного стресса.

Цель. Изучить влияние трехнедельного применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) на показатели окислительного стресса и состояние системы антиоксидантной защиты у крыс с индуцированным СД 2.

Материалы и методы. 60 крыс линии Wistar albino разделены на 5 групп: группа 1 (контроль) – интактные животные. У крыс в группах 2–5 с помощью стрептозотоцина моделирован СД 2. В следующие 3 нед группа 2 не получала лечения, в группе 3 вводили саксаглиптин (0,45 мг/кг), в группе 4 – ситаглиптин (0,6 мг/кг), в группе 5 – вилдаглиптин (9 мг/кг). По завершении эксперимента животных анестезировали и брали кровь для определения уровня супероксидного анион-радикала (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), нитрита (NO_2^-), восстановленного глутатиона, а также активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) с помощью диодноматричного спектрофотометра.

Результаты. Индуцирование СД 2 вызывало статистически значимое увеличение уровня активных форм кислорода: O_2^- и H_2O_2 ; снижение уровня: NO_2^- , восстановленного глутатиона, активности каталазы и СОД. Введение ингибиторов ДПП-4 в группах 3–5 приводило к подавлению избыточной генерации O_2^- и H_2O_2 (эффект наиболее выражен у вилдаглиптина) и повышению активности каталазы и СОД (эффект наиболее выражен у ситаглиптина) по сравнению с группой 2. Однако эти показатели не достигали значений, регистрируемых в группе 1. Введение всех трех ДПП-4 приводило к достижению цифр, сопоставимых с контролем по уровню NO_2^- . По уровню малонового диальдегида различий между группами не установлено.

Выводы. Ингибиторы ДПП-4 подавляют системный окислительный стресс у крыс с индуцированным СД 2 за счет торможения генерации прооксидантов и повышения активности антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: диабет 2-го типа, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, окислительный стресс, антиоксидантная защита.

Рубрики MeSH:

ДИАБЕТ САХАРНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ДИАБЕТ САХАРНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ - ОСЛОЖНЕНИЯ

ДИАБЕТ САХАРНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ВИЛДАГЛИПТИН - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ВИЛДАГЛИПТИН - ФАРМАКОЛОГИЯ

Для цитирования: Болевич С.С., Литвицкий П.Ф., Яковлевич В., Болевич С.Б. Длительное применение ингибиторов дипептилпептидазы-4 подавляет системный окислительный стресс у крыс с диабетом 2-го типа. Сеченовский вестник. 2019; 10 (4): 21–30. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.21-30

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Болевич Стефани Сергеевна, ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (903) 787-44-66

E-mail: alistra555@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 02.10.2019

Статья принята к печати: 02.12.2019

Long-term use of dipeptyl peptidase-4 inhibitors suppresses systemic oxidative stress in rats with type 2 diabetes

Stefani S. Bolevich¹, Peter F. Litvitsky¹, Vladimir Jakovljevic², Sergej B. Bolevich¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Abstract

Induction of oxidative stress is one of the main mechanisms responsible for the development of micro- and macrovascular angiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Aim. To evaluate the influence of long-term treatment with inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) on the characteristics of oxidative stress and the state of antioxidant defense system in rats with induced DM 2.

Materials and methods. We divided 60 Wistar albino rats into 5 groups: group 1 (control) – normal animals; groups 2–5 – rats with DM 2, induced by streptozotocin: group 2 – without treatment with DPP 4; group 3 – rats, treated with saxagliptin (0.45 mg/kg); group 4 – rats, treated with sitagliptin for 3 weeks (0.6 mg/kg); group 5 – rats, treated with vildagliptin (9 mg/kg). At the end of the experimental phase we determined the level of superoxide anion radical (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), nitrite (NO_2^-), reduced glutathione, as well as the activity of catalase and superoxide dismutase (SOD) in the blood of rats using a diode array spectrophotometer.

Results. Induction of DM-2 in experimental animals led to a significant increase of reactive oxygen species (ROS): superoxide radical and hydrogen peroxide and to decrease in NO_2^- , reduced glutathione, catalase and SOD activity. Comparing groups 3–5 with group 2, treatment with DPP-4 inhibitors reduced excessive generation of superoxide radical (O_2^-) and hydrogen peroxide (H_2O_2) (especially significant in the group with vildagliptin) and increased the activity of catalase and superoxide dismutase (especially significant in the group with vildagliptin) but the normal values, received in group 1, were not reached. Treatment with all DPP-4 inhibitors brought the level of nitrite (NO_2^-) up to normal, comparable with group 1.

Conclusions. DPP-4 inhibitors suppress systemic oxidative stress in rats with induced DM 2 via reduction of prooxidative molecules production and activation of antioxidant defensive system.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine, oxidative stress, antioxidant defensive system.

MeSH terms:

DIABETES MELLITUS, EXPERIMENTAL - DRUG THERAPY

DIABETES MELLITUS, EXPERIMENTAL - COMPLICATIONS

DIABETES MELLITUS, EXPERIMENTAL - PHYSIOPATHOLOGY

OXIDATIVE STRESS - DRUG EFFECTS

VILDAGLIPTIN - THERAPEUTIC USE

VILDAGLIPTIN - PHARMACOLOGY

For citation: Bolevich S.S., Litvitsky P.F., Jakovljevic V., Bolevich S.B. Long-term use of dipeptyl peptidase-4 inhibitors suppresses systemic oxidative stress in rats with type 2 diabetes. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (4): 21–30. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.21-30

CONTACT INFORMATION:

Stefani S. Bolevich, Assistant Professor at the Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991 Russian Federation

Tel.: +7 (903) 787-44-66

E-mail: alistra555@mail.ru

The article received: 02.10.2019

The article approved for publication: 02.12.2019

Список сокращений

АФК – активные формы кислорода

ГПК – глюкоза плазмы крови

ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4

ИПОЛ – индекс перекисного окисления липидов

МДА – малоновый диальдегид

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СОД – супероксиддисмутаза

MW (molecular weight) – молекулярная масса

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических заболеваний, основной характеристикой которых является гипергликемия, вызванная недостаточностью эффектов инсулина [1]. Распространенность СД в целом составляет около 8,3%. Следовательно, в мире примерно у 415 млн человек уже поставлен диагноз СД и это число постоянно растет, особенно в развитых странах [2]. СД 2-го типа (СД 2) встречается в популяции наиболее часто — не менее 95% всех страдающих СД. У этих пациентов наблюдается достаточная секреция инсулина, но на уровне клеток тканей и органов его эффекты недостаточны. Это приводит к увеличению уровня глюкозы плазмы крови (ГПК) и неспособности клеток использовать глюкозу для оптимального энергетического обеспечения пластических процессов и их функции [3].

В условиях хронической гипергликемии и больших суточных колебаний уровня ГПК у этих пациентов формируются тяжелые осложнения, включая микро- и макроангиопатии [4]. Основой их развития являются два патогенных механизма: избыточная интенсификация окислительного стресса и нарушения в системе иммунобиологического надзора за постоянством антигенного состава организма [5].

Показано, что ежедневные колебания уровня ГПК при хронической гипергликемии создают условия для чрезмерной активации окислительного стресса [5]. Этот факт необходимо учитывать при разработке стратегии применения противодиабетических средств для оптимального контроля уровня ГПК.

Доказано, что чрезмерная активация окислительного стресса при СД является результатом избыточной генерации активных форм кислорода (АФК), неферментативного гликозилирования белков и их окислительной дегградации [6]. Использование метформина для лечения пациентов с СД 2 в качестве препарата первого выбора выявило факт снижения его эффективности с годами. Это требует поиска препаратов для эффективного контроля гликемии.

В последние годы показано также, что для лечения СД 2 успешно используются глиптины — ингибиторы активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). С момента введения ситаглиптина в клиническую практику в 2006 г. ингибиторы ДПП-4 все чаще применяются для лечения СД 2. Ингибиторы ДПП-4 включают две группы препаратов: пептидомиметики (например, саксаглиптин и вилдаглиптин) и непептидомиметики (например, ситаглиптин).

Обе группы действуют как конкурирующие ингибиторы ДПП-4, но пептидомиметики содержат нитрильную группу и создают обратимые ковалентные связи между лекарственным средством и ферментом. При этом пептидомиметики распадаются медленно. Непептидомиметики, в отличие от этого, образуют нековалентные связи с каталитическим ферментным

доменом, что приводит к его мгновенному ингибированию [7]. Указанные различия ДПП-4 обуславливают также и разницу в механизмах их действия, их метаболических путей, а также — стратегии дозирования. Учитывая, что у пациентов с СД имеются существенные различия в суточных колебаниях уровня ГПК при использовании различных ингибиторов ДПП-4, возникает вопрос: отличается ли реакция организма пациентов на окислительный стресс?

Учитывая приведенные факты, в настоящей работе поставлена **цель** — изучить влияние длительного (в течение 3 нед) применения различных ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина на показатели окислительного стресса и состояние системы антиоксидантной защиты у крыс с индуцированным СД 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении исследований соблюдены требования Директивы ЕС по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях 86/609/ЕЕС, а также принципы этики. Протокол эксперимента одобрен Комитетом по этике в интересах экспериментальных животных Факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац.

Препараты, использованные в исследовании, — стрептозототин (молекулярная масса — molecular weight [MW]=265,221 а.е.м.), ситаглиптин (MW=523,32 а.е.м.), саксаглиптин (MW=315,41 а.е.м.) и вилдаглиптин (MW=303,399 а.е.м.) — поставлены Sigma-Aldrich hemie Gmb H Eschenstr., Германия.

Индукция сахарного диабета 2-го типа

В работе использованы крысы в возрасте 6 нед и массой тела 250 ± 30 г. Животные получали корм с высоким содержанием жира в течение 4 нед. После 4-й недели такой диеты и последующего 12-часового ночного голодания однократно внутрибрюшинно вводили стрептозототин в дозе 25 мг/кг. Через 72 ч в плазме крови измеряли уровни глюкозы и инсулина. Крысы с уровнем ГПК более 7 ммоль/л и инсулина более 6 ммоль/л включались в исследование как животные с индуцированной моделью СД 2.

Для исследования использовали 60 крыс самцов Wistar albino массой тела 250 ± 30 г. Животных помещали в разные клетки (по 4 в одной) в виварии с контролируемой влажностью, температурой ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), освещением (цикл 12/12 свет/темнота). Все крысы были разделены на 5 групп, по 12 в каждой группе. Первая группа: интактные животные, которые находились на стандартной диете (10% жира, 24% белка, 57% крахмала, 9% клетчатки). Другие четыре группы (2–5) составляли животные с индуцированным СД 2, которые получали корм с высоким содержанием жира (26% жира, 16% белка,

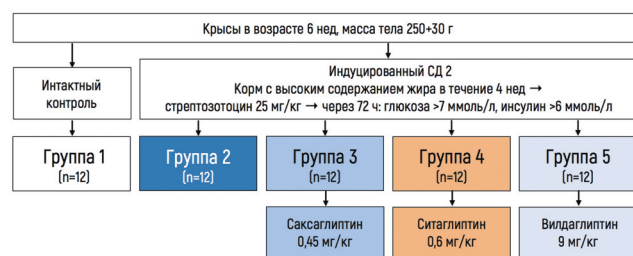


РИС. 1. Схема исследования.

FIGURE 1. Design of the study.

52% крахмала, 6% клетчатки). Крысам в 3–5-й группах ежедневно в течение 3 нед внутрибрюшинно вводились препараты ингибиторов ДПП-4: саксаглиптин в дозе 0,45 мг/кг (группа 3), ситаглиптин в дозе 0,6 мг/кг массы тела (группа 4), вилдаглиптин в дозе 9 мг/кг (группа 5). В группе 2 крысы с индуцированным СД 2 не получали ингибиторов ДПП-4 (рис. 1).

Выбор доз препаратов основан на данных недавнего исследования на людях, в котором изучалось действие ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД 2. На основании доз препаратов, использованных в этом исследовании, рассчитана доза для животных в мг/кг массы тела [8].

Биохимические методы

После завершения 7 нед экспериментального протокола у анестезированных внутрибрюшинным применением кетамина (10 мг/кг) и ксилазина (5 мг/кг) животных из хвостовой вены с помощью стеклянной пробирки с цитратом натрия брали 5 мл крови для анализа параметров окислительного стресса и антиоксидантной защиты. Немедленно после взятия пробы крови она центрифугировалась для отделения ее плазмы. Форменные элементы крови промывались дистиллированной водой в соотношении 1:7 для лизиса эритроцитов и оценки состояния факторов антиоксидантной защиты. Полученные таким образом образцы хранились в холодильнике при температуре -80°C .

Для определения уровней прооксидантных факторов использовали плазму крови, в которой с помощью диодноматричного спектрофотометра Specord S-600 (Analytik Jena, United Kingdom) по описанным нами ранее методикам [9] исследовались:

- содержание супероксидного анион-радикала ($\text{O}_2^{\cdot-}$) на основе реакции $\text{O}_2^{\cdot-}$ с нитросиним тетразолием с образованием нитроформазаинового синего, тестируемого при длине волны 550 нм;
- уровень перекиси водорода (H_2O_2) в условиях окисления фенолового красного пероксидом водорода, катализируемого пероксидазой, при длине волны 610 нм;
- концентрация нитрита (NO_2^-) с использованием реактива Грисса, образующего диазокомплекс

фиолетового цвета с нитритами. После стабилизации цвета при комнатной температуре в течение 5–10 мин определяли концентрации высвобождаемого нитрита при длине волны 550 нм;

- индекс перекисного окисления липидов (ИПОЛ), который рассчитывали на основе спектрофотометрического определения при длине волны в 530 нм одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА) с помощью тиобарбитуровой кислоты; концентрацию ИПОЛ рассчитывали на основе следующего уравнения: $\text{нмоль ИПОЛ/мл образца} = \text{dA (Au-Asp)} / 1,56 \times 1,5$, где Au — абсорбент образца, Asp — абсорбент контроля, 1,56 и 1,25 — поправочные коэффициенты;
- активность каталазы, тестируемую после разбавления лизата эритроцитов дистиллированной водой в соотношении 1:7 и добавления этанола в соотношении 0,6:1. 50 мкл каталазного буфера, 100 мкл образца, 1 мл 10 мМ H_2O_2 помещали в пробирку и активность каталазы измеряли при длине волны 360 нм;
- активность супероксиддисмутазы (СОД), определяемую с использованием адреналинового метода по Бейтлеру. При перемешивании 100 мкл лизата эритроцитов с 1 мл карбонатного буфера добавляли 100 мкл адреналина и проводили измерение при длине волны 470 нм;
- содержание восстановленного глутатиона, выявляемое в реакции окисления глутатиона 5,5-дитио-бис-6,2-нитробензойной кислотой по методу Бейтлера, проводили при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка данных

Для анализа полученных в работе фактических данных использовали: t-критерий Стьюдента, парный t-критерий, критерий Манна–Уитни, точный тест Фишера. Кроме того, проводили однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ. Для определения разницы между параметрами в различных группах животных использовали поправку Бонферрони для множественных сравнений. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась в пакете SPSS v 20.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние трехнедельного применения ингибиторов ДПП-4 на содержание прооксидантов в плазме крови

Индукция СД 2 сопровождалась снижением уровня в плазме крови монооксида азота в форме нитрита (рис. 2А). Применение в течение 3 нед каждого из трех препаратов ингибиторов ДПП-4 в 3, 4 и 5-й группах животных с СД 2 приводило к статисти-

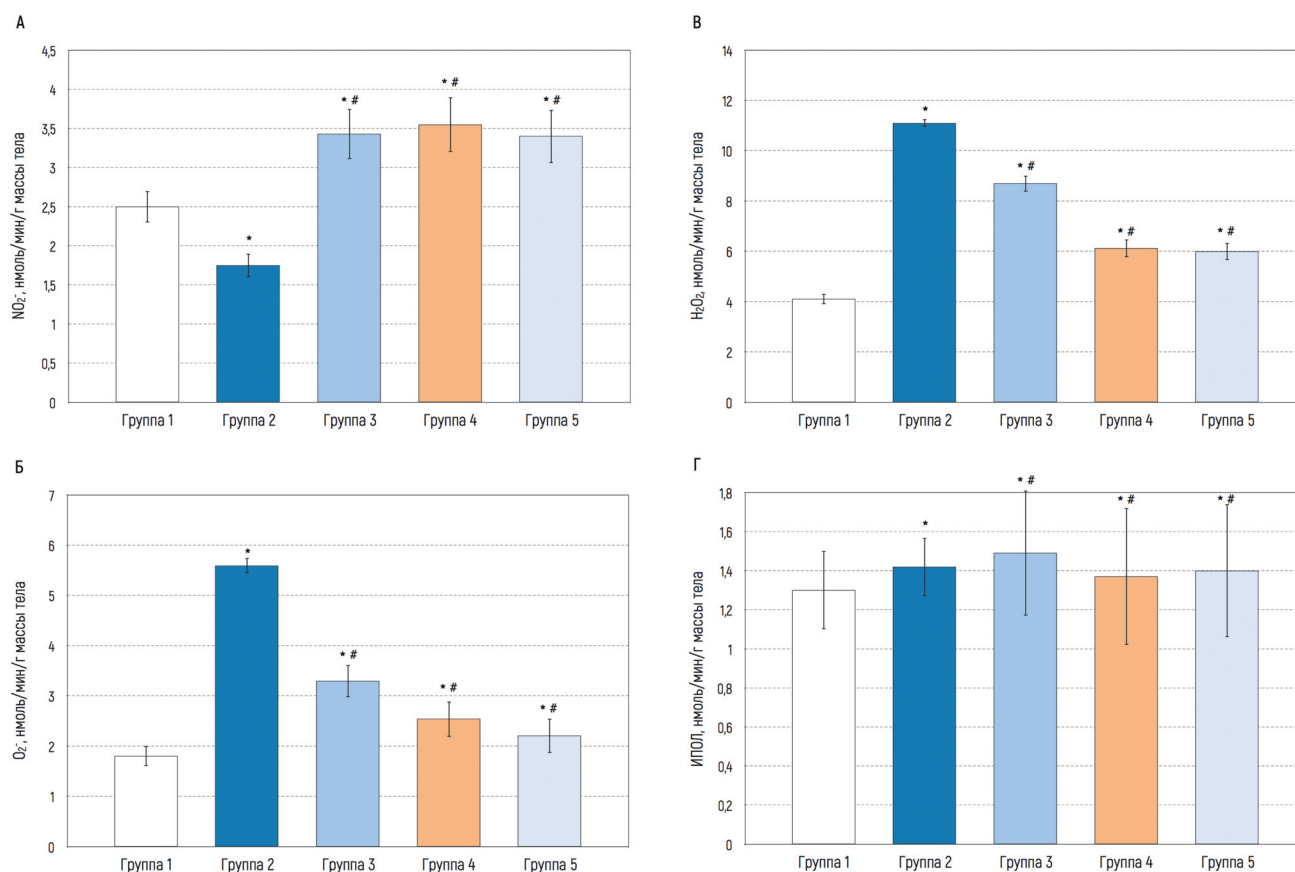


РИС. 2. Влияние ингибиторов ДПП-4 на содержание ($M \pm m$) прооксидантных факторов в плазме крови у крыс различных групп (нмоль/мин/г массы тела): А – монооксид азота; Б – O₂⁻; В – H₂O₂; Г – ИПОЛ (по малоновому диальдегиду).

Примечание. Группа 1 – интактный контроль, группа 2 – индуцированный СД без применения ДПП-4, группа 3 – индуцированный СД + саксаглиптин, группа 4 – индуцированный СД + ситаглиптин, группа 5 – индуцированный СД + вилдаглиптин. * $p < 0,05$ в сравнении с интактным контролем (группа 1); # $p < 0,05$ в сравнении с группой с индуцированным СД без применения ингибиторов ДПП-4 (группа 2); * $p < 0,05$ по сравнению с группой 3.

FIGURE 2. The influence of DPP-4 inhibitors on the level ($M \pm m$) of prooxidant factors in serum of rats in different groups (nmol/min/g of weight): А – Nitrogen monoxide; Б – O₂⁻; В – H₂O₂; Д – Lipid peroxidation index (per malondialdehyde).

Notes. Group 1 – intact control, group 2 – induced DM without DPP-4 inhibitors, group 3 – induced DM + saxagliptin, group 4 – induced DM + sitagliptin, group 5 – induced DM + vildagliptin.

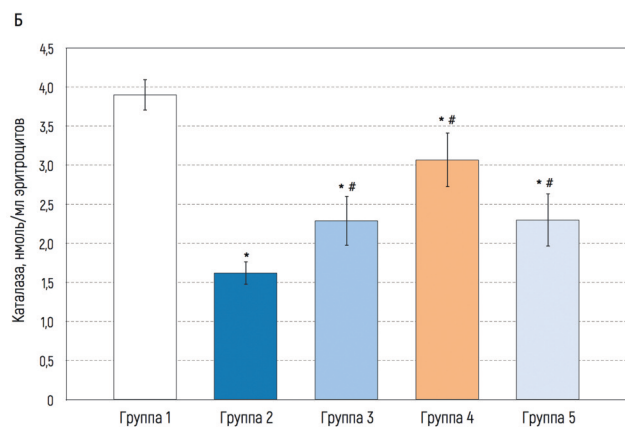
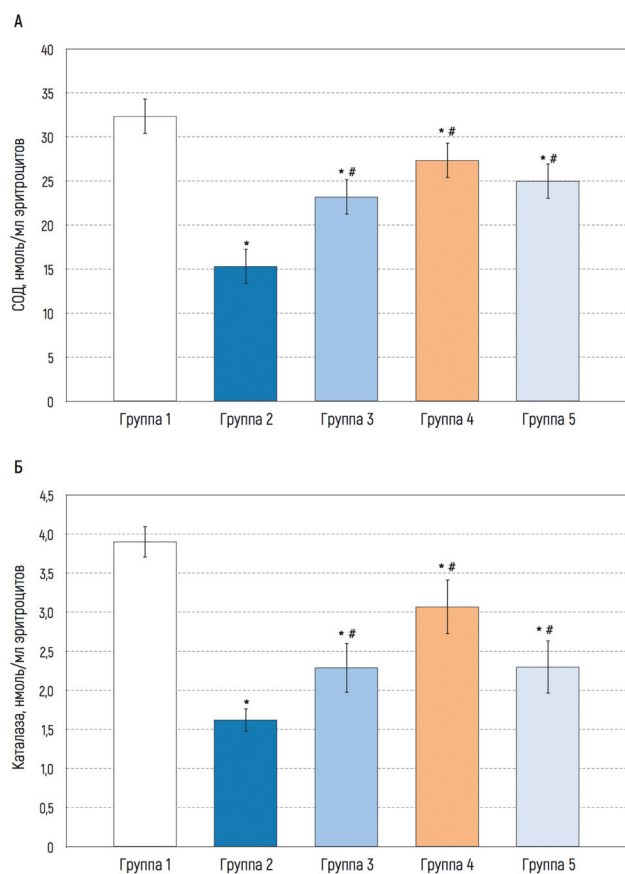
* $p < 0.05$ compared with intact control (group 1); # $p < 0.05$ compared with the induced DM, without DPP-4 inhibitors were not used (group 2); * $p < 0.05$ compared with group 3.

чески значимому повышению уровня нитрита, в сравнении с интактным контролем (группа 1) и группой с индуцированным СД 2, не получавшей ингибиторов ДПП-4 (группа 2). Наиболее высокие уровни нитрита наблюдались в группе 4, которой вводили саксаглиптин (см. рис. 2А). Однако эти значения не были статистически значимо выше, чем в группах крыс с применением ситаглиптина (группа 3) и вилдаглиптина (группа 5).

Индукция СД 2 у животных приводила также к значительному увеличению содержания в плазме крови O₂⁻ по сравнению с интактным контролем (рис. 2Б). Трехнедельное раздельное введение ингибиторов ДПП-4 в 3, 4 и 5-й группах животных снижало содержание O₂⁻ в плазме крови по сравнению с группой индуцированного СД, не получавшей ДПП-4 (группа 2). При этом наиболее выраженным

оно было в группе 5, в которой применялся вилдаглиптин. В отличие от этого ситаглиптин (группа 3) обуславливал наименьшее влияние. Хотя все ингибиторы ДПП-4 снижали содержание O₂⁻, ни один из препаратов не подавлял процесс генерации кислородных радикалов до его уровня у интактных животных (группа 1).

Индукция СД 2 привела также к увеличению содержания в плазме крови уровня H₂O₂ по сравнению с таковым у интактных животных (рис. 2В). Трехнедельное внутрибрюшинное введение крысам с СД 2 препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 обуславливало значительное снижение уровня H₂O₂. При этом обнаружены существенные различия выраженности эффектов саксаглиптина в сравнении с ситаглиптином и вилдаглиптином: саксаглиптин наименее эффективен (группа 3) и обес-



печивал наименьшее снижение содержания H_2O_2 в плазме крови животных с СД 2. Ни один из трех ингибиторов ДПП-4 не снижал также уровень H_2O_2 до значений в контрольной группе у интактных крыс.

Значения ИПОЛ (отражающего содержание в плазме крови МДА) между группами существенно не отличались как при индукции СД 2, так и в условиях применения у животных с СД 2 ингибиторов ДПП-4 (рис. 2Г).

Влияние трехнедельного раздельного применения ингибиторов ДПП-4 на активность и содержание факторов антиоксидантной защиты

Индукция СД 2 у крыс сочеталась со значительным снижением активности СОД в сравнении с контрольной группой животных (рис. 3А). Раздельное применение в течение 3 нед всех трех ингибиторов ДПП-4 приводило к статистически значимому повышению активности фермента (см. рис. 2А). Однако, несмотря на использование указанных препаратов, активность СОД в 3–4-й группах животных была значительно ниже, чем в группе 1 (интактный контроль). При сравнении эффектов различных ингибиторов ДПП-4 обнаружено, что в условиях применения ситаглиптина (группа 4) наблюдался наибольший уровень активности СОД. Саксаглиптин (группа 3) и вилдаглиптин (группа 5) оказывали такое влияние в несколько меньшей степени (рис. 3А).

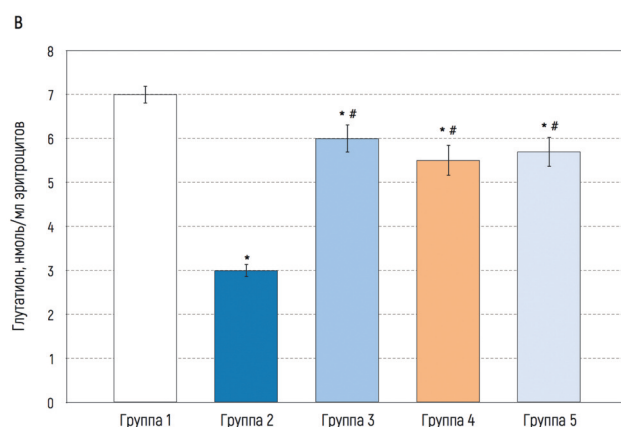


РИС. 3. Влияние ингибиторов ДПП-4 на активность антиоксидантных ферментов — СОД и каталазы, а также содержание глутатиона в лизате эритроцитов ($M \pm m$) у крыс различных серий (нмоль/мл эритроцитов): А — СОД; Б — каталаза; В — глутатион.

Примечание. Группа 1 — интактный контроль, группа 2 — индуцированный СД без применения ДПП-4, группа 3 — индуцированный СД + саксаглиптин, группа 4 — индуцированный СД + ситаглиптин, группа 5 — индуцированный СД + вилдаглиптин.

* $p < 0,05$ в сравнении с интактным контролем (группа 1); # $p < 0,05$ в сравнении с группой с индуцированным СД без применения ингибиторов ДПП-4 (группа 2).

FIGURE 3. The effect of DPP-4 inhibitors on the activity of antioxidant enzymes: SOD and catalase and the level of glutathione in lysate of red blood cells ($M \pm m$) of rats in different groups (nmol/ml of red blood cells): A — SOD; B — Catalase, C — Glutathione.

Notes. Group 1 — intact control, group 2 — induced DM without DPP-4 inhibitors, group 3 — induced DM + saxagliptin, group 4 — induced DM + sitagliptin, group 5 — induced DM + vildagliptin.

* $p < 0.05$ compared with intact control (group 1); # $p < 0.05$ compared with the induced DM, in without DPP-4 inhibitors were not used (group 2).

Практически идентичная тенденция наблюдалась в отношении активности каталазы (рис. 3Б). Индукция СД 2 сопровождалась ее снижением, а применение каждого из ингибиторов ДПП-4 повышало активность каталазы, наиболее значимо в группе 4 (саксаглиптин). При этом, как и в случае с СОД, активность каталазы не увеличивалась до уровня у интактных животных.

Индукция СД 2 сочеталась также со снижением содержания в лизате эритроцитов вещества с антиоксидантной активностью — глутатиона (рис. 3В). Трехнедельное применение препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 привело к статистически значимому восстановлению ранее сниженной у крыс с СД концентрации глутатиона. Однако, как и в случаях с антиоксидантными ферментами (СОД и каталазой), содержание глутатиона было все-таки ниже, чем в группе интактных крыс. Уровни глутатиона между группами животных с СД 2 при раз-

дельном применении ингибиторов ДПП-4 существенно не отличались.

ОБСУЖДЕНИЕ

СД 2 является сложной многофакторной формой патологии. Она характеризуется нарушением всех видов обмена веществ, что приводит к повышению в крови уровня глюкозы, липидов и дислипидемии. Хроническое действие в организме повышенных уровней глюкозы и липидов запускает различные пути активации секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, увеличивает резистентность к инсулину тканей и органов, снижает эффективность использования ими глюкозы и избыточную продукцию глюкозы в печени [10]. Кроме того, СД 2 создает условия для развития большого числа осложнений, включая артериальную гипертензию и другие формы сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим важно знать молекулярные механизмы возникновения СД, что будет способствовать как разработке направленного и эффективного лечения этой сложной формы патологии, так и предотвращению возможных, в том числе фатальных, осложнений [11].

Результаты клинических исследований показали, что системный окислительный стресс тесно связан с развитием СД 2. Повышенное содержание таких маркеров повреждения тканей, как окисленные молекулы ДНК, модифицированный 4-гидрокси-2-ноненалем-белок, гидропероксиды, 8-гидрокси-десоксигуанин и 8-эпи-простагландин F₂ α закономерно выявляются у пациентов с СД 2 в плазме крови и тканях, в том числе в поджелудочной железе [12].

Модифицированный 4-гидрокси-2-ноненалем-белок образуется в процессе перекисного окисления липидов и, таким образом, считается биомаркером окислительного стресса, а также одним из наиболее важных реакционно-способных альдегидов. Эта молекула участвует в многочисленных физиологических процессах как неклассический вторичный мессенджер. Активация модифицированного 4-гидрокси-2-ноненалем-белка может привести либо к выживанию клеток, либо к смерти, что зависит от типа клеток. Кроме того, модифицированный 4-гидрокси-2-ноненалем-белок играет роль в патогенезе ряда заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сердечная недостаточность, атеросклероз, рак, диабет и острое повреждение легких [13].

Экспериментальные исследования доказали, что общий антиоксидантный потенциал при СД 2 значительно снижен, а содержание пероксидов и других маркеров окислительного стресса существенно выше нормы [14].

Результаты нашего исследования выявили факт повышения у крыс с индуцированным СД 2 уровня O_2^- и H_2O_2 . Известно, что АФК играют пусковую роль в инициации избыточного окислительного

стресса. Показано, что у крыс с СД 2 наблюдается существенное увеличение содержания H_2O_2 в сочетании со значительным снижением активности СОД, фермента, представляющего собой первую линию защиты от неконтролируемой генерации АФК. Эти результаты свидетельствуют о закономерном развитии окислительного стресса в условиях индуцированного СД 2. Нами выявлен также факт снижения активности каталазы, преобразующей H_2O_2 в воду и молекулярный кислород. Этот фермент представляет собой другую линию защиты от избытка свободных радикалов у крыс с СД 2.

Известно также, что снижение активности СОД и последующее накопление избытка O_2^- сопровождаются его связыванием с окисью азота и образованием высокоцитотоксичного пероксинитрита. Результаты нашего исследования подтверждают этот факт, поскольку у крыс с индуцированным СД 2 зарегистрированы более низкие уровни нитритов. Они, как известно, являются косвенной мерой снижения содержания монооксида азота, обладающего сосудорасширяющим и антиагрегантным свойствами. Показано, что нарастание генерации АФК и снижение уровня NO может приводить к чрезмерной активации перекисного окисления липидов [15]. К. Murakami и соавт. выявили, что для пациентов с СД 2 характерны пониженное содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах при одновременно повышенном уровне окисленного глутатиона [16]. В нашем исследовании установлен факт снижения уровня восстановленной формы глутатиона у крыс с индуцированным СД 2.

Известно, что у пациентов с СД 2 терапия, как правило, начинается с перорально применяемого гипогликемического препарата метформина, являющегося производным бигуанидина.

Однако также хорошо известно, что со временем эффективность этого препарата снижается. Показано, что процент пациентов с успешным контролем ГПК со временем снижается. Обычно после 3 лет лечения метформином примерно у 50% пациентов еще удастся регулировать уровень ГПК, но после 9 лет лечения число таких пациентов снижается до 25%. С учетом этого факта очевидно, что необходимо проведение комбинированной терапии. Чаще всего в последнее десятилетие дополнительно применяют препараты из группы производных сульфонилмочевины. Однако существенным недостатком этой группы препаратов является ингибирование ими АТФ-зависимых калиевых каналов, что может вызывать расстройства ритма и сократительной функции сердца и тем самым увеличивать риск развития у пациентов с СД 2 сердечно-сосудистых осложнений [17]. В связи с этим весьма важно разработать стратегию лечения пациентов с СД 2, которое, нормализуя уровень ГПК, одновременно препятствовало бы развитию его осложнений.

Как показано в настоящей работе, СД 2 индуцирует у крыс развитие чрезмерно выраженного, по сравнению с группой контрольных животных, окислительного стресса в сочетании со значительным подавлением эффективности системы антиоксидантной защиты организма, что является одним из механизмов дальнейшего потенцирования осложнений.

Использование лекарственных средств, которые в дополнение к гипогликемизирующему действию будут способствовать и подавлению окислительного стресса, обеспечит снижение степени повреждения органов и тканей, а также риска развития осложнений у пациентов с СД. В нашем исследовании мы использовали ингибиторы активности ДПП-4. Эти препараты, как известно, способствуют повышению уровня кишечных гормонов — инкретиннов: глюкагоноподобного пептида-1 и желудочного ингибирующего полипептида.

В настоящей работе помимо других решалась и задача по выяснению возможности использования ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптина, саксаглиптина и вилдаглиптина) у крыс с СД 2 для снижения интенсивности системного окислительного стресса с учетом влияния указанных препаратов [18] на содержание прооксидантов и факторов антиоксидантной защиты. Выявлено, что все использованные нами ингибиторы ДПП-4 существенно изменяли показатели окислительного стресса, хотя выраженность их эффектов была различной. Из трех препаратов этой группы вилдаглиптин оказывал наиболее сильное ингибирующее влияние на генерацию АФК. Трехнедельного внутрибрюшинного применения этого препарата у крыс с СД 2 оказалось достаточным для достижения статистически значимого снижения уровней O_2^- и H_2O_2 , приблизив их к значениям в контрольной группе крыс. Этот эффект можно объяснить активацией первой и второй линий антиоксидантной защиты: повышением активности и СОД, и каталазы. I. Sherif и соавт. показали, что вилдаглиптин может увеличивать активность каталазы печени у крыс с ее ишемическо-реперфузионным повреждением [19]. Применение двух других препаратов также приводило к статистически значимому снижению количества АФК и повышению активности СОД и каталазы. Эти результаты согласуются с данными других исследований, которые изучали антиоксидантный потенциал таких же препаратов [20]. Помимо влияния на активность СОД и каталазы все три препарата увеличили также концентрацию глутатиона, обладающего антиоксидантным действием.

Из всех трех препаратов ситаглиптин показал наиболее выраженный потенцирующий эффект на факторы антиоксидантной защиты. Такой эффект ситаглиптина можно объяснить его принадлежностью к группе непептидомиметиков. Эти препараты создают нековалентные связи с каталитическим доменом ферментов ДПП-4, что приводит к

их быстрому ингибированию [21]. Кроме того, ситаглиптин, как один из наиболее эффективных препаратов из группы ингибиторов ДПП-4, успешно предотвращает деградацию инсулинотропных инкретиннов, прежде всего глюкагоноподобного пептида-1. Таким образом, достаточная концентрация глюкагоноподобного пептида-1 вызывает ингибирование активности фермента NADPH-оксидазы, тем самым снижая выработку активных форм кислорода, и таким образом препятствует окислительному повреждению клеток.

Антиоксидантный эффект ситаглиптина объясняется тем, что этот препарат у крыс вызывает увеличение экспрессии информационной РНК основных антиоксидантных ферментов защиты — СОД, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и, соответственно, приводит к увеличению их активности [22].

R. Refaat и соавт. на крысах с СД 2 выявили также, что применение вилдаглиптина приводит к увеличению содержания восстановленного глутатиона в печени [23]. Аналогичный факт влияния ситаглиптина на содержание восстановленного глутатиона в печени продемонстрирован D. El-Kashef и соавт. [20], а также саксаглиптина — на уровень восстановленного глутатиона в почках [24].

Все три препарата приводили также к увеличению, синтеза NO_2^- , особенно у крыс, страдающих СД 2, в сравнении с контрольными. Данный факт важен, поскольку он свидетельствует о большом потенциале действия этих препаратов как вазодилаторов. Это может оказывать защитный эффект в отношении кардиоваскулярной системы и благодаря этому — других тканей и органов пациентов с СД. Известно, что в отличие от этого большое количество антидиабетических средств оказывает негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе показано, что ингибиторы ДПП-4 в существенной мере подавляют системный окислительный стресс у крыс с индуцированным СД 2. Это достигается благодаря торможению избыточной генерации прооксидантов (O_2^- и H_2O_2) и протективному действию в отношении факторов системы антиоксидантной защиты (активности СОД, каталазы и содержания глутатиона).

В наибольшей мере вилдаглиптин препятствует образованию прооксидантов, а ситаглиптин оказывает наибольший защитный эффект за счет активации антиоксидантов. Кроме того, все три препарата обладают потенциальным вазодилатирующим действием за счет увеличения продукции NO_2^- .

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: МИА, 2016.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664
3. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? Postgrad Med 2018; 130 (1): 72–82. DOI: 10.1080/00325481.2018.1394152. PMID: 29039237.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Осложнения сахарного диабета. Лечение и профилактика. М.: МИА, 2017.
5. Румянцева С.А., Силина Е.В., Орлова А.С. и др. Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012; 6 (4): 26–9.
6. Sani NF, Belani LK, Sin CP et al. Effect of the combination of gelam honey and ginger on oxidative stress and metabolic profile in streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. Biomed Res Int 2014; 160695. DOI: 10.1155/2014/160695. PMID: 24822178.
7. Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. Indian J Endocrinol Metab 2011; 15: 298–308. DOI: 10.4103/2230-8210.85583. PMID: 22029001.
8. Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. Diabetes Ther 2013; 4 (2): 431–42. DOI: 10.1007/s13300-013-0045-8. PMID: 24163113.
9. Jakovljevic V, Milic P, Bradic J et al. Standardized Aronia melanocarpa Extract as Novel Supplement against Metabolic Syndrome: A Rat Model. Int J Mol Sci 2018; 20 (1): 6. DOI: 10.3390/ijms20010006. PMID: 30577476.
10. Hulman A, Vistisen D, Glymer C et al. Glucose patterns during an oral glucose tolerance test and associations with future diabetes, cardiovascular disease and all-cause mortality rate. Diabetologia 2018; 61 (1): 101–7. DOI: 10.1007/s00125-017-4468-z. PMID: 28983719.
11. Zheng Y, Ley S, Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature Reviews Endocrinology 2018; 14 (2): 88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151. PMID: 29219149.
12. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus How Are They Interlinked? J Cell Biochem 2017; 118 (11): 3577–85. DOI: 10.1002/jcb.26097
13. Breitzig M, Bhimineni C, Lockey R, Kolliputi N. 4-Hydroxy-2-nonenal: a critical target in oxidative stress? Am J Physiol Cell Physiol 2016; 311 (4): C537–C543. DOI: 10.1152/ajpcell.00101.2016
14. Nowotny K, Jung T, Höhn A et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Biomolecules 2015; 5 (1): 194–222. DOI: 10.3390/biom5010194
1. Dedov I.I. Saharnyj diabet tipa 2. Ot teorii k praktike / Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice. Moscow: MIA, 2016. [in Russian]
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta / Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664 [in Russian]
3. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? Postgrad Med 2018; 130 (1): 72–82. DOI: 10.1080/00325481.2018.1394152. PMID: 29039237.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Oslozhneniya sakharnogo diabeta. Lechenie i profilaktika / Complications of diabetes. Treatment and prevention. Moscow: MIA, 2017. [in Russian]
5. Rumyantseva S.A., Silina E.V., Orlova A.S. et al. Giperglikemiya i svobodnoradikal'nyi disbalans kak prognosticheskie markery ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya / Hyperglycemia and free radical imbalance as prognostic factors of stroke. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii. 2012; 6 (4): 26–9. [in Russian]
6. Sani NF, Belani LK, Sin CP et al. Effect of the combination of gelam honey and ginger on oxidative stress and metabolic profile in streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. Biomed Res Int 2014; 160695. DOI: 10.1155/2014/160695. PMID: 24822178.
7. Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. Indian J Endocrinol Metab 2011; 15: 298–308. DOI: 10.4103/2230-8210.85583. PMID: 22029001.
8. Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. Diabetes Ther 2013; 4 (2): 431–42. DOI: 10.1007/s13300-013-0045-8. PMID: 24163113.
9. Jakovljevic V, Milic P, Bradic J et al. Standardized Aronia melanocarpa Extract as Novel Supplement against Metabolic Syndrome: A Rat Model. Int J Mol Sci 2018; 20 (1): 6. DOI: 10.3390/ijms20010006. PMID: 30577476.
10. Hulman A, Vistisen D, Glymer C et al. Glucose patterns during an oral glucose tolerance test and associations with future diabetes, cardiovascular disease and all-cause mortality rate. Diabetologia 2018; 61 (1): 101–7. DOI: 10.1007/s00125-017-4468-z. PMID: 28983719.
11. Zheng Y, Ley S, Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature Reviews Endocrinology 2018; 14 (2): 88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151. PMID: 29219149.
12. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus How Are They Interlinked? J Cell Biochem 2017; 118 (11): 3577–85. DOI: 10.1002/jcb.26097
13. Breitzig M, Bhimineni C, Lockey R, Kolliputi N. 4-Hydroxy-2-nonenal: a critical target in oxidative stress? Am J Physiol Cell Physiol 2016; 311 (4): C537–C543. DOI: 10.1152/ajpcell.00101.2016
14. Nowotny K, Jung T, Höhn A et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Biomolecules 2015; 5 (1): 194–222. DOI: 10.3390/biom5010194

15. Perez-Matute P, Zulet MA, Mart'nez JA. Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9 (6): 771–9. DOI: 10.1016/j.coph.2009.08.005
16. Murakami K, Kondo T, Ohtsuka Y et al. Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1989; 38 (8): 753–8. DOI: 10.1016/0026-0495(89)90061-9. PMID: 2569661.
17. Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P et al. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58 (4): 453–62. DOI: 10.1111/aas.12278. PMID: 24548338.
18. Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. *Diabetes Therapy* 2013; 4 (2): 431–42. DOI: 10.1007/s13300-013-0045-8
19. Sherif IO, Al-Shaalan NH. Vildagliptin Attenuates Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury via the TLR4/NF- B Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 3509091. DOI: 10.1155/2018/3509091. PMID: 30405876.
20. El-Kashef DH, Serrya MS. Sitagliptin ameliorates thioacetamide-induced acutaliver injury via modulating TLR4/NF-KB signaling pathway in mice. *Life Sci* 2019; 228: 266–73. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.019
21. Sangle G, Patil M, Deshmukh N et al. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters following single dose of sitagliptin in healthy Indian males. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74 (5): 561–9. DOI: 10.1007/s00228-018-2433-5
22. Trocha M, Krzystek-Korpacka M, Merwid-L d A et al. Sitagliptin-Dependent Differences in the Intensity of Oxidative Stress in Rat Livers Subjected to Ischemia and Reperfusion. *Oxid Med Cell Longev* 2019 Oct 31: 2738605. DOI: 2019:2738605. PMID: 31781329.
23. Refaat R, Sakr A, Salama M, El Sarha A. Combination of Vildagliptin and Pioglitazone in Experimental Type 2 Diabetes in Male Rats. *Drug Dev Res* 2016; 77 (6): 300–9. DOI: 10.1002/ddr.21324
24. Helal MG, Zaki MMAF, Said E. Nephroprotective effect of saxagliptin against gentamicin-induced nephrotoxicity, emphasis on anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-apoptic effects. *Life Sci* 2018; 208: 64–71. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.07.021
15. Perez-Matute P, Zulet MA, Mart'nez JA. Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9 (6): 771–9. DOI: 10.1016/j.coph.2009.08.005
16. Murakami K, Kondo T, Ohtsuka Y et al. Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1989; 38 (8): 753–8. DOI: 10.1016/0026-0495(89)90061-9. PMID: 2569661.
17. Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P et al. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58 (4): 453–62. DOI: 10.1111/aas.12278. PMID: 24548338.
18. Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin. *Diabetes Therapy* 2013; 4 (2): 431–42. DOI: 10.1007/s13300-013-0045-8
19. Sherif IO, Al-Shaalan NH. Vildagliptin Attenuates Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury via the TLR4/NF- B Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 3509091. DOI: 10.1155/2018/3509091. PMID: 30405876.
20. El-Kashef DH, Serrya MS. Sitagliptin ameliorates thioacetamide-induced acutaliver injury via modulating TLR4/NF-KB signaling pathway in mice. *Life Sci* 2019; 228: 266–73. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.019
21. Sangle G, Patil M, Deshmukh N et al. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters following single dose of sitagliptin in healthy Indian males. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74 (5): 561–9. DOI: 10.1007/s00228-018-2433-5
22. Trocha M, Krzystek-Korpacka M, Merwid-L d A et al. Sitagliptin-Dependent Differences in the Intensity of Oxidative Stress in Rat Livers Subjected to Ischemia and Reperfusion. *Oxid Med Cell Longev* 2019 Oct 31: 2738605. DOI: 2019:2738605. PMID: 31781329.
23. Refaat R, Sakr A, Salama M, El Sarha A. Combination of Vildagliptin and Pioglitazone in Experimental Type 2 Diabetes in Male Rats. *Drug Dev Res* 2016; 77 (6): 300–9. DOI: 10.1002/ddr.21324
24. Helal MG, Zaki MMAF, Said E. Nephroprotective effect of saxagliptin against gentamicin-induced nephrotoxicity, emphasis on anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-apoptic effects. *Life Sci* 2018; 208: 64–71. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.07.021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Болевич Стефани Сергеевна, ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Литвицкий Петр Францевич, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Яковлевич Владимир, д-р мед. наук, профессор, декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Болевич Сергей Бранкович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Stefani S. Bolevich, Assistant Professor at the Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Peter F. Litvitsky, Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding member of RAS, Head of the Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Vladimir Jakovljevic, MD, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac (Serbia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Sergey B. Bolevich, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Кокрейновская методология оценки эффективности лекарственных препаратов, отечественный вклад в работу международного Кокрейновского сотрудничества

Д.Л. Варганова^{1,2}, Ч.С. Павлов¹, А.А. Свистунов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», г. Ульяновск, Россия

Аннотация

Современные подходы в медицине основаны на принципах научно обоснованных и взвешенных решений в век персонализированной медицины, основанной на доказательствах. Кокрейновскому сотрудничеству принадлежит ключевая роль в развитии доказательной медицины, разработке методологии написания мета-анализов для обобщения научных данных рандомизированных клинических исследований, отвечающих на вопрос безопасности и эффективности различных медицинских вмешательств. В статье дается краткая историческая справка об основных вехах развития методологии доказательной медицины, образовании Кокрейновского сотрудничества. Авторы расшифровывают понятия мета-анализа и систематического обзора, их виды, особенности методологии и современные требования к написанию мета-анализов и систематических обзоров. В статье даются представление об этапах написания мета-анализа: определение задачи, критериев включения и исключения, систематический поиск рандомизированных клинических исследований, методологическая оценка исследований, оценка риска ошибки; модели мета-анализов: фиксированных и случайных эффектов; определение гетерогенности, представление результатов мета-анализа, оценка уровня достоверности с использованием системы GRADE. Отдельно отражен отечественный опыт становления доказательной медицины в России, вклад в работу Кокрейновского международного сотрудничества: открытие первого филиала Североевропейского центра Кокрейновского сотрудничества в России в 1998 г., развитие образовательной деятельности, работа российского клона Гепатобилиарной группы Кокрейна и появление первых качественных мета-анализов, написанных российскими авторами, внедрение адаптированной системы и разработка национальной системы поддержки врачебных решений. Отражены политика внедрения доказательной медицины на уровне государства, нормативно-правовые акты, перспективы развития доказательной медицины в России.

Ключевые слова: мета-анализ, систематический обзор, доказательная медицина.

Рубрики MeSH:

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

МЕТА-АНАЛИЗ

Для цитирования: Варганова Д.Л., Павлов Ч.С., Свистунов А.А. Кокрейновская методология оценки эффективности лекарственных препаратов: отечественный вклад в работу международного Кокрейновского сотрудничества. Сеченовский вестник. 2019; 10 (4): 31–39. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.31-39

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Варганова Дарья Леонидовна, младший научный сотрудник Центра доказательной медицины и технопарка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-гастроэнтеролог ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница».

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (903) 339-19-77

E-mail: datich@ya.ru

Статья поступила в редакцию: 03.07.2019

Статья принята к печати: 01.11.2019

Cochrane method for evaluating the efficacy of drugs, national contribution to international Cochrane collaboration

Daria L. Varganova^{1,2}, Chavdar S. Pavlov¹, Andrey A. Svistunov¹

¹*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;*

²*Ulyanovsk State Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia*

Abstract

Modern approaches in medicine are based on the principles of evidence-based and balanced decisions in the age of personalized evidence-based medicine. Cochrane collaboration plays an important role in the development of evidence-based medicine; it's methodology of meta-analysis, summarizing the scientific evidence from randomized clinical trials (RCTs) to answer the clinical questions about safety and effectiveness of various medical interventions. The article provides a brief historical background on the main milestones in the development of the methodology of evidence-based medicine, on the formation of Cochrane collaboration. The authors explain the concept of meta-analysis and systematic review, their types, methodological features and current requirements. The article defines the sequence of writing a meta-analysis: determining a task, inclusion and exclusion criteria, systematic search for randomized clinical trials, methodological assessment of studies, error risk assessment, meta-analysis models: fixed and random effects; determination of heterogeneity, presentation of meta-analysis results, assessment of confidence level using the GRADE system. The domestic experience of establishing evidence-based medicine in Russia and the contribution to the Cochrane international collaboration are represented separately: the opening of the first branch of the North European Cochrane Cooperation Center in Russia in 1998, the development of educational activities, the work of the Russian clone of the Cochrane Hepatobiliary Group and the appearance of the first qualitative meta-analysis, written by Russian authors, the introduction of an adapted system and the development of a national system for supporting medical decisions. The policy of introducing evidence-based medicine at the state level, legal acts, and the prospects for the development of evidence-based medicine in Russia are reflected.

Keywords: meta-analysis, systematic review, evidence based medicine.

MeSH terms:

EVIDENCE-BASED MEDICINE

SYSTEMATIC REVIEW

META-ANALYSIS

For citation: Varganova D.L., Pavlov C.S., Svistunov A.A. Cochrane method for evaluating the efficacy of drugs, national contribution to international Cochrane collaboration. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (4): 31–39. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.31-39

CONTACT INFORMATION:

Daria L. Varganova, MD, Junior Researcher, Center for Evidence Based Medicine, Technopark of Biomedicine Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); gastroenterologist, Ulyanovsk State Clinical Hospital.

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (903) 339-19-77

E-mail: datich@ya.ru

The article received: 03.07.2019

The article approved for publication: 01.11.2019

Список сокращений

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ОСДМ – Общество специалистов доказательной медицины

С середины XX в. отметилась тенденция быстрого роста числа новых публикаций и исследований, которые наряду с уже накопленными данными мировой литературы составили огромный объем информации, сложный для поиска эффективного метода диагностики, лечения, оценки безопасности той или иной медицинской технологии. С ростом числа исследований развивалась методология оценки их результатов, становился все более очевидным факт несостоятельности повествовательных обзоров для выявления и обобщения доказательств. Так в 1976 г. G. Glass (Джин Гласс), американский статистик, ввел понятие «мета-анализа как анализа анализов...статистический анализ большого объема результатов анализа отдельных исследований с целью интеграции результатов» [1].

В 1904 г. предпринята попытка первого мета-анализа в медицине: английский математик К. Pearson (Карл Пирсон) оценил эффективность использования вакцинации у солдат как средства профилактики тифа [2]. В 1926 г. появился метод объединения вероятностей из разных исследований, предложенный английским статистиком R. Fisher (Роналд Фишер) [3].

В 1979 г. A. Cochrane (Арчи Кокрейн), шотландский врач, признанный в последующем одним из основателей доказательной медицины, выступил с призывом необходимости организации разработки обновляемых систематических обзоров по узким специальностям, которые суммируют данные всех соответствующих рандомизированных клинических исследований (РКИ) [4]. Его идея вдохновила единомышленников, среди которых был I. Chalmers (Иан Чалмерс), британский клиницист, директор Национального отделения перинатальной эпидемиологии в Оксфорде, написавший революционную для своего времени книгу, объединившую результаты РКИ по перинатальным проблемам и давшую оценку проводимого лечения [5].

Позже, в 1992 г., в Оксфорде был образован Центр Кокрейна, который в 1993 г. преобразован в Кокрейновское сотрудничество, объединив 77 врачей-исследователей из 9 стран [4]. С развитием информационных технологий в 1996 г. появился электронный ресурс — электронная библиотека Кокрейна, которая в настоящее время является Кокрейновской базой данных систематических обзоров и позволяет врачам и пациентам, сотрудникам ведомств и ученым получить доступ к доказательной базе в области медицины.

В 2010 г. I. Chalmers, анализируя ситуацию в мире в целом, отметил, что ежедневно появляется до 45 клинических исследований и 11 систематических обзоров [6], при таком объеме информации современный научный мир должен придерживаться официальных протоколов для обеспечения воспроизводимости исследований и избегания риска систематической ошибки.

На сегодняшний день одной из общепринятых методологий написания систематических обзоров, «золотым стандартом», является методология Кокрейновской группы, которую использует большая часть авторов. Систематический обзор и мета-анализ — высшее звено в современной иерархической пирамиде доказательств [7], дающей возможность клиницисту принять научно обоснованное решение.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР, МЕТА-АНАЛИЗ, ЭТАПЫ

Систематический обзор не является реферативным описательным обзором, он характеризуется четко сформулированными целями, определенными заранее критериями приемлемости, воспроизводимой методологией, всеобъемлющей систематизированной системой поиска, оценкой достоверности результатов РКИ, систематическим обобщенным представлением характеристик и результатов включенных исследований [8]. Многие систематические обзоры содержат мета-анализы, цель которых — количественно оценить исследуемый эффект, выявить различия в результатах исследований, объяснить причины статистической гетерогенности.

Мета-анализ может быть выполнен с использованием опубликованных обобщенных данных РКИ — агрегатный мета-анализ, либо с использованием индивидуальных данных пациентов, что не всегда возможно ввиду того, что электронный ресурс — «банк» первичных данных участников РКИ только начинает свою работу [9], а получить данные от авторов РКИ не всегда представляется возможным. При проведении мета-анализа, сравнивающего агрегатный мета-анализ и мета-анализ с использованием индивидуальных данных участников, авторы пришли к выводу, что во многих случаях результаты и выводы идентичны, но ввиду ресурсоемкого исследования индивидуальных данных участников следует определить потенциальные дополнительные преимущества проведения подобного рода исследования перед его выполнением [10].

Перед написанием систематического обзора определяется основной вопрос, его цель — она должна быть актуальной, четко сформулированной. Должны быть определены основные критерии приемлемости — критерии включения и исключения, характеризующие участников (заболевание, стадия, тяжесть, сопутствующие состояния и заболевания, пол, возраст участников), терапию (вид лекарственного препарата, его форма, способ введения, дозировка, длительность терапии), сравниваемый препарат (плацебо, контрольная группа), конечные точки (смертность, серьезные нежелательные явления, качество жизни и др.) и их количество, шкалы, используемые для измерения конечных точек.

Таблица 1. Источники поиска результатов исследований
Table 1. Sources for research results

Опубликованные исследования	Неопубликованные, планируемые, продолжающиеся исследования
Центральный регистр Кокрейна контролируемых клинических исследований CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	Крупнейшая база данных клинических исследований – ClinicalTrials.gov, находящаяся в ведении Национальной медицинской библиотеки США
Биомедицинская и фармакологическая библиографическая база данных опубликованной литературы EMBASE (Excerpta Medica dataBASE)	Регистр Европейского агентства лекарственных средств EMA (European Medicines Agency)
Расширенный индекс цитирования (база данных) SCIE (Science Citation Index Expanded), созданная Институтом научной информации	Международная платформа регистрации клинических исследований Всемирной организации здравоохранения ICTRP WHO (International Clinical Trial Registry Platform of the World Health Organization)
Система информации по наукам о здоровье Латинской Америки и Карибского бассейна LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature)	База данных управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (The Food and Drug Administration)

Следующим этапом проводятся систематизированный поиск опубликованных результатов исследований в доступных онлайн-электронных базах данных, а также поиск неопубликованных, планируемых или продолжающихся РКИ во всех национальных регистрах клинических исследований, фармацевтических регистрах клинических исследований, материалах и тезисах конференций, на бумажных носителях (табл. 1).

Методологическая оценка проведения исследований, включенных в обзор, оценивается по следующим параметрам:

- маскирование распределения участников в группы исследования;
- заслепление;
- соответствующий порядок генерирования последовательности определения пациентов в группы сравнения;
- полнота представления данных;
- выборочное представление данных;
- наличие конфликта интереса;
- риск публикационного смещения.

Для всех параметров проводится оценка риска ошибки – низкий (высокое методологическое качество), неясный риск ошибки, высокий риск ошибки (низкое методологическое качество). После отбора РКИ несколькими авторами независимо друг от друга выполняется извлечение данных исследований согласно определенным ранее критериям приемлемости.

Одним из основных этапов является оценка гетерогенности, она может быть клинической (разные характеристики пациентов), методологической (разница в дизайне исследований), статистической – разница эффектов вмешательств ввиду клинической и методологической гетерогенности [8]. Статистическая гетерогенность оценивается с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех исследованиях и уровнем значимости 0,1 – для повышения статистической чувствительности теста [11]. Для оценки ге-

терогенности между исследованиями используется индекс гетерогенности I^2 , для интерпретации которого приняты следующие значения [12]:

- 0–40% – может быть неважной;
- 30–60% – средняя гетерогенность;
- 50–90% – существенная гетерогенность;
- 75–100% – значительная гетерогенность.

Мета-анализ, согласно рекомендациям Кокрейна, проводится с использованием программного обеспечения Review Manager 5 [12, 13]. Анализ конечных точек (исходов) проводится в зависимости от вида данных: при анализе бинарных данных используются отношение рисков и отношение шансов, при анализе непрерывных данных применяется разность средних или стандартизованная разница средних с 95% доверительным интервалом.

Модель мета-анализа может быть выбрана с использованием случайных или фиксированных эффектов. Модель фиксированных эффектов предполагает, что дисперсия между исследованиями минимальна и обусловлена дисперсией внутри исследований (ввиду случайных отклонений результатов от единого истинного фиксированного значения эффекта), а вмешательство имеет одну и ту же эффективность. Модель случайного эффекта предполагает дисперсию внутри и между исследованиями (ввиду различий между изучаемыми выборками по характеристикам участников, вмешательствам и т.д., повлекшим разные значения эффекта), а также различный эффект вмешательства. Могут быть представлены результаты с использованием обеих моделей, но при статистических расхождениях чаще всего представляется более консервативный результат – тот, эффект которого ближе к нулевой гипотезе; если же результаты равны, то в качестве основного представляется результат с самым широким доверительным интервалом [14]. При отсутствии части данных для проведения анализа публикации предпринимается попытка их уточнения у автора РКИ, при безуспешности используется анализ по протоколу, а также проводится

анализ чувствительности основных параметров по нескольким сценариям — «лучше-хуже» или «хуже-лучше» [15].

Кроме того, достаточно часто используются метод кумулятивного анализа и один из его видов — последовательный экспертный анализ. Для снижения риска случайной ошибки определяется требуемый размер информации с поправкой на разнообразие (diversity-adjusted required information size — DARIS), т.е. число участников, необходимых в мета-анализе для обнаружения или опровержения определенного эффекта вмешательства [16–18].

Графически результаты изображаются с использованием «forest plot» («лесовидных графиков»), а также могут изображаться в виде таблиц, в текстовом варианте, где обязательно указываются вариант использованной модели, уровень гетерогенности с его интерпретацией. Затем проводятся оценка уровня достоверности доказательств по системе градации и оценки качества рекомендаций — GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [19].

Достоверность совокупности доказательств учитывает риск предвзятости в рамках исследования, косвенность доказательств (совокупность, вмешательство, контроль, исходы), необъяснимую несогласованность (разнородность) результатов (включая проблемы с анализом подгрупп); неточность результатов и риск публикационного смещения, которые могут снизить уровень достоверности. К факторам, которые могут повлиять на повышение уровня достоверности, что крайне редко применимо для РКИ, относят: большую величину эффекта, дозозависимость, влияние факторов, уменьшающих эффект [19]. Шкала GRADE имеет 4 уровня доказательств: высокий, средний, низкий и очень низкий. Результаты, полученные при оценке уровня доказательств, используются при дискуссии и формировании выводов.

При анализе систематического обзора рецензентами используется несколько инструментов, предложенных международными группами экспертов и адаптированными Кокрейновским сотрудничеством. Так, в частности, применяются: рекомендации «Предпочтительные компоненты процесса подготовки систематических обзоров и мета-анализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines — PRISMA), состоящие из ряда вопросов, которые авторы заполняют для повышения качества представления информации об использованных методах и полученных результатах; а также «Инструмент оценки систематических обзоров» (A Measurement Tool to Assess Reviews — AMSTAR) — измерительный инструмент для оценки систематических обзоров [20, 21]. После оценки систематического обзора и мета-анализа при высоком методологическом качестве исследований, низком

уровне ошибки и отсутствии или низкой гетерогенности результатов выводы такого исследования будут надежными и могут быть использованы как руководство при принятии клинического решения.

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

Доказательная медицина активно развивается в Российской Федерации, Российский филиал Североевропейского центра Кокрейновского сотрудничества открыт в нашей стране в 1998 г. при содействии директора Североевропейского центра Питера Готче. Руководителем Российского отделения с 1998 по 2012 г. был профессор В.В. Власов, который одним из первых в России поднял проблему доказательной медицины [22].

В 2003 г. В.В. Власов организовал межрегиональную общественную организацию «Общество специалистов доказательной медицины» (ОСДМ), которая осуществляет свою деятельность в области доказательной медицины в субъектах РФ. В настоящее время ОСДМ проводит образовательную деятельность, статистический анализ данных, критическую оценку научных публикаций, продвижение научных достижений в медицинскую практику, экспертизу методологического качества научных публикаций, стандартов медицинской помощи.

В августе 2015 г. создан филиал Североевропейского центра Кокрейновского сотрудничества в Республике Татарстан — Кокрейн Россия на базе Казанского (Приволжского) федерального университета (КФУ) под руководством профессора Л.Е. Зиганшиной, возглавляющей центр в настоящее время. Ежегодно в центре проводятся симпозиумы и обучающие Кокрейн-семинары с привлечением лидеров Кокрейновского сообщества из других стран. В последние годы стало активно развиваться направление переводов систематических обзоров библиотеки Кокрейна, в котором участвуют не только сотрудники вузов, но и доктора, студенты.

Во многих ведущих медицинских вузах вводятся в обязательную программу изучения и внедряются в клиническую практику основы доказательной медицины: в Московском государственном медикостоматологическом университете им. А.И. Евдокимова, Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии, Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова, Новосибирском государственном медицинском университете, КФУ, Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

В 2017 г. сотрудниками Сеченовского Университета адаптирована для России электронная система поддержки принятия врачебных решений EBMG (Evidence-Based Medicine Guidelines), созданная финским медицинским научным обществом «DUODECIM» в соответствии с принципами дока-

Таблица 2. Список публикаций российских авторов в Кокрейновской базе данных систематических обзоров
Table 2. List of publications by Russian authors in Cochrane Database of Systematic Reviews

Название	Автор, год публикации	Данные публикации, DOI
Спелеотерапия при астме (СО)	Г. Файнбург, 2001	10.1002/14651858.CD001741
Циклоспорин А для индукции ремиссии при тяжелом язвенном колите (СО)	Е. Рягушевская, 2005	10.1002/14651858.CD004277.pub2
Низкочастотный лазер в лечении туберкулеза (СО)	В.В. Власов, А.Г. Резе, 2006	10.1002/14651858.CD003490.pub2
Фторхинолоны для лечения неосложненного острого цистита у женщин (СО)	В.В. Рафальский, И.В. Андреева, Е.Л. Рябкова, 2006	10.1002/14651858.CD003597.pub2
Фторхинолоны для лечения туберкулеза (СО, О)	Л.Е. Зиганшина, А.Ф. Титаренко, 2013	10.1002/14651858.CD004795.pub4
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в терапии после инсульта (СО)	М.А. Кутулбаев, 2012	10.1002/14651858.CD009286.pub2
Терапия при постинсультной астении (СО)	М.А. Кутулбаев, 2015	10.1002/14651858.CD007030.pub3
Транзиентная эластография для диагностики стадий фиброза и цирроза печени у лиц с алкогольной болезнью печени (СО)	Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, 2015	10.1002/14651858.CD010542.pub2
S-аденозил-L-метионин в лечении алкогольной болезни печени (П)	Ч.С. Павлов, И. Тихонов, 2015	10.1002/14651858.CD011949
Фибротест, транзиентная эластография и комбинация методов в диагностике тяжелого фиброза и цирроза печени у взрослых лиц с гепатитом С (П)	Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, 2016	10.1002/14651858.CD012291
Ультразвук в диагностике алкогольного цирроза у лиц с алкогольной болезнью печени (СО)	Ч.С. Павлов, М. Семенистая, Е. Люсина, В.Т. Ивашкин, 2016	10.1002/14651858.CD011602.pub2
Арбидол в профилактике и лечении гриппа у взрослых и детей (П)	И. Телегина, В.В. Власов, 2017	10.1002/14651858.CD011489.pub2
Церебролизин при остром ишемическом инсульте (СО, О)	Л.Е. Зиганшина, Т. Абакумова, 2017	10.1002/14651858.CD007026.pub5
Монотерапия габапентином при эпилепсии (П)	Л.Е. Зиганшина, Р. Гамирова, Т. Абакумова, 2017	10.1002/14651858.CD012710.37
Ингибиторы обратного захвата норадреналина при дефиците внимания у взрослых с синдромом дефицита внимания (П)	Л.Е. Зиганшина, Е.В. Юдина, 2018	10.1002/14651858.CD013044
Глюкокортикостероиды в лечении алкогольного гепатита (СО, О)	Ч.С. Павлов, Д.Л. Варганова, 2019	10.1002/14651858.CD001511.pub4
Эссенциальные фосфолипиды в лечении неалкогольной жировой болезни печени (П)	Д.Л. Варганова, Ч.С. Павлов, 2019	10.1002/14651858.CD013301

Примечание. П – протокол, СО – систематический обзор, О – обновление систематического обзора.

Notes. P – protocol, SR – systematic review, U – updated review.

зательной медицины и получившая в России свое название – «АЛГОМ» [23, 24]. Задачи «АЛГОМ»: рациональное использование бюджетных средств на здравоохранение, повышение эффективности и качества здравоохранения, стандартизация терапии.

В 2018 г. на базе Сеченовского Университета открыт Центр доказательной медицины, основанный на принципах Кокрейна и возглавленный профессором Ч.С. Павловым. Центр осуществляет научную работу по проведению доказательных исследований и написанию клинических рекомендаций для врачей и пациентов, написанию и публикации доказательных резюме, систематических обзоров и мета-анализов на актуальные для здравоохранения РФ темы; образовательную деятельность: подготовку учебных программ, проведение курсов и семинаров по изучению методов доказательной медицины с привлечением лидеров Кокрейновского сообщества, создание программ дистанционного обучения; экспертную оценку клинических рекомендаций на соответствие принципам доказатель-

ной медицины совместно с советами Минздрава России, разработку методик анализа клинических рекомендаций; привлечение пациентов, специалистов, влияющих на политику в области здравоохранения, к определению приоритетов, разработке, внедрению и распространению результатов исследований.

На базе центра функционирует российский клон Кокрейновской гепатобилиарной группы (Cochrane Hepato-Biliary Group – CHBG), центр взаимодействует с международной организацией Кокрейна, Европейской ассоциацией по изучению печени (The European Association for the Study of the Liver – EASL), Европейским союзом медицинских специалистов (European Union of Medical Specialists – EUMS), университетскими центрами доказательной медицины и независимыми коллаборациями. В настоящее время разрабатывается национальный информационный ресурс «Врачебные решения для специалистов – Сеченовский Университет» («SechenovDataMed»).

В отечественной литературе не так много оригинальных качественных российских мета-анализов, проведенных в соответствии с методологией Кокрейна, согласно которой проведен полный литературный поиск с описанием, представлены данные мета-анализа, оценка риска ошибки и публикационного смещения [25, 26]. Мета-анализы российских авторов в настоящее время опубликованы в Кокрейновской библиотеке (табл. 2), большая часть из них — вклад российского клона Кокрейновской гепатобилиарной группы и Кокрейн Россия при КФУ.

Несмотря на то, что доступ к Кокрейновской библиотеке и личный доступ в сервисе Archie сегодня имеют 789 наших соотечественников, из них активными авторами являются не более 20 человек из разных городов России: Москвы, Ульяновска, Казани, Смоленска, Екатеринбурга, Уфы, Перми, Новосибирска, Санкт-Петербурга.

Политика внедрения доказательной медицины идет на государственном уровне: в нашей стране существуют нормативно-правовые акты, согласно которым лекарственные препараты подаются в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов после комплексной оценки эффективности и безопасности согласно постановлению Правительства РФ от 2014 г. [27]. Свою работу активно ведет Центр экспертизы и контроля качества при Минздраве России, разрабатывающий методо-

логию клинических рекомендаций, которые будут базироваться на систематических обзорах и мета-анализах как высшей ступени иерархии доказательств [28].

Государственная политика создает предпосылки для роста числа отечественных качественных мета-анализов, дальнейшего развития доказательной медицины в России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время мы живем в эпоху систематизации накопленных знаний, совершенствования методологии, развивавшейся на протяжении столетия. Принципы, положенные в основу Кокрейновского сотрудничества, дали мощный толчок к развитию доказательной медицины во всем мире. Признание доказательной медицины, активное использование ее достижений в развивающейся персонализированной медицине, наблюдаемые в России, дают возможность повысить качество оказываемой медицинской помощи, тем самым улучшить демографические показатели и повысить качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Education Res* 1976; 5: 3–8. DOI: 10.2307/1174772
2. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1922; 2: 1243–6. PMID: 20761760
3. Fisher RA. Statistical methods for research workers. Oliver and Boyd, 1925.
4. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann New York Acad Sci* 1993; 703: 156–65. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb26345.x
5. Chalmers I, Enkin M, Keirse M. Effective care in pregnancy and childbirth: pregnancy. Oxford University Press, 1989. DOI: 10.1002/sim.4780110118
6. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLOS Med* 2010; 7 (9): e1000326. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000326
7. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* 2016; 21 (4): 125–7. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110401
8. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
9. Transparency and registration in clinical research in the nordic countries by the nordic trial alliance working group on transparency and registration. Nordforsk, 2015. https://nta.nordforsk.org/projects/nta_transparency_report.pdf
10. Smith TC, Marcucci M, Nolan SJ et al. Individual participant data meta analyses compared with meta analyses based on aggregate data. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 9: MR000007. DOI: 10.1002/14651858.MR000007.pub3
1. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Education Res* 1976; 5: 3–8. DOI: 10.2307/1174772
2. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1922; 2: 1243–6. PMID: 20761760
3. Fisher RA. Statistical methods for research workers. Oliver and Boyd, 1925.
4. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann New York Acad Sci* 1993; 703: 156–65. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb26345.x
5. Chalmers I, Enkin M, Keirse M. Effective care in pregnancy and childbirth: pregnancy. Oxford University Press, 1989. DOI: 10.1002/sim.4780110118
6. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLOS Med* 2010; 7 (9): e1000326. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000326
7. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* 2016; 21 (4): 125–7. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110401
8. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
9. Transparency and registration in clinical research in the nordic countries by the nordic trial alliance working group on transparency and registration. Nordforsk, 2015. https://nta.nordforsk.org/projects/nta_transparency_report.pdf
10. Smith TC, Marcucci M, Nolan SJ et al. Individual participant data meta analyses compared with meta analyses based on aggregate data. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 9: MR000007. DOI: 10.1002/14651858.MR000007.pub3

11. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21 (11): 1539–58. DOI: 10.1002/sim.1186
12. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_analysing_data_and_undertaking_meta_analyses.htm
13. Review Manager 5 (RevMan 5) [Software]. Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5/revman-5-download/installation>
14. Jakobsen J, Wetterslev J, Winkel P et al. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 120. DOI: 10.1186/1471-2288-14-120
15. Gamble C, Hollis S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in a binary meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2005; 58 (6): 579–88. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.09.013
16. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial Sequential Analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 2008; 61 (8): 763–9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.10.007
17. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in a random-effects meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2009; 30 (9): 86. DOI: 10.1186/1471-2288-9-86
18. Thorlund K, Anema A, Mills E. Interpreting meta-analysis according to the adequacy of sample size. An example using isoniazid chemoprophylaxis for tuberculosis in purified protein derivative negative HIV-infected individuals. *Clin Epidemiol* 2010; 2: 57–66. DOI: 10.2147/clep.s9242
19. GRADE Handbook. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime), 2015. <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8 (5): 336–41. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1–34. DOI: 10.1136/bmj.b2700
22. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001.
23. DUODECIM. Evidence-based medicine guidelines. <https://www.duodecim.fi/english/products/ebmg/>
24. АЛГОМ. Система поддержки врачебных решений. <https://algom.ru/>
25. Зиганшина Л.Е., Абакумова Т.Р. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта. *Вестник Российской академии медицинских наук. ПедиатрЪ*. 2013; 68 (1): 21–9. DOI: 10.15690/vramn.v68i1.533
26. Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Семенистая М.Ч. и др. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (мета-анализ). *Вестник Российской академии медицинских наук. ПедиатрЪ*. 2018; 73 (5): 294–305. DOI: 10.15690/vramn975
11. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21 (11): 1539–58. DOI: 10.1002/sim.1186
12. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_analysing_data_and_undertaking_meta_analyses.htm
13. Review Manager 5 (RevMan 5) [Software]. Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5/revman-5-download/installation>
14. Jakobsen J, Wetterslev J, Winkel P et al. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 120. DOI: 10.1186/1471-2288-14-120
15. Gamble C, Hollis S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in a binary meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2005; 58 (6): 579–88. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.09.013
16. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial Sequential Analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 2008; 61 (8): 763–9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.10.007
17. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in a random-effects meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2009; 30 (9): 86. DOI: 10.1186/1471-2288-9-86
18. Thorlund K, Anema A, Mills E. Interpreting meta-analysis according to the adequacy of sample size. An example using isoniazid chemoprophylaxis for tuberculosis in purified protein derivative negative HIV-infected individuals. *Clin Epidemiol* 2010; 2: 57–66. DOI: 10.2147/clep.s9242
19. GRADE Handbook. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime), 2015. <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8 (5): 336–41. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1–34. DOI: 10.1136/bmj.b2700
22. Vlasov V.V. Vvedenie v dokazatel'nuiu meditsinu / An introduction to evidence-based medicine. Moscow: Media Sfera publishing house, 2001. [in Russian]
23. DUODECIM. Evidence-based medicine guidelines. <https://www.duodecim.fi/english/products/ebmg/>
24. ALGOM. Sistema podderzhki vrachebnykh reshenii / ALGOM. Support system for medical decisions. <https://algom.ru/> [in Russian]
25. Ziganshina L.E., Abakumova T.R. Tserebrolyzin v lechenii ostrogo ishemicheskogo insulta. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk / Cerebrolysin for acute ischemic stroke. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. Pediatr.* 2013; 68 (1): 21–9. DOI: 10.15690/vramn.v68i1.533 [in Russian]
26. Pavlov Ch.S., Varganova D.L., Semenistaya M.Ch. et al. Ursodezoksikholevaia kislota: effektivnost' i bezopasnost' v lechenii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni (meta-analiz). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. / Ursodeoxycholic Acid: Efficacy and Safety in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (Meta-Analysis). Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. Pediatr.* 2018; 73 (5): 294–305. DOI: 10.15690/vramn975 [in Russian]

27. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», 2014. <http://static.government.ru/media/files/myBXVUxYbiU.pdf>
28. Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендации. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam_v1.pdf
27. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 "Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi" / Decree of the Government of the Russian Federation of 08.28.2014 N 871 "On approval of the Rules for the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for the provision of medical care", 2014. <http://static.government.ru/media/files/myBXVUxYbiU.pdf>. [in Russian]
28. Metodicheskiye rekomendatsii po otsenke dostovernosti dokazatel'stv i ubeditel'nosti rekomendatsii / Guidelines for assessing the reliability of evidence and the credibility of recommendations. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/05/MR-po-shkalam_v1.pdf [in Russian]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Варганова Дарья Леонидовна, младший научный сотрудник Центра доказательной медицины и технопарка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», врач-гастроэнтеролог ГУЗ «Ульяновская ОКБ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>

Павлов Чавдар Савов, д-р мед. наук, профессор, директор Центра доказательной медицины технопарка биомедицины, зав. кафедрой терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Свистунов Андрей Алексеевич, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

Daria L. Varganova, MD, Junior Researcher, Center for Evidence Based Medicine, Technopark of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); gastroenterologist, Ulyanovsk State Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>

Chavdar S. Pavlov, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Center for Evidence Based Medicine, Technopark of Biomedicine, Head of Internal Diseases Department, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Andrey A. Svistunov, MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

Клинический случай успешного эндоваскулярного лечения экстракраниальной артериовенозной мальформации головы

А.А. Суфианов^{1,2}, С.М. Карасев¹, Р.Р. Хафизов³, Р.Р. Рустамов^{1,2}, Р.А. Суфианов²,
Е.С. Маркин¹

¹ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

³ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Аннотация

Введение. Артериовенозные мальформации (АВМ) головы представляют собой редкие поражения, которые имеют врожденный, травматический или постинфекционный характер. В последнее десятилетие в лечении АВМ наиболее широкое распространение получили внутрисосудистые методы. Для достижения максимального эффекта и минимизации осложнений применяются этапные эмболизационные вмешательства.

Описание случая. Женщина 30 лет поступила с жалобами на расширенные сосуды в лобной и теменной областях. По данным КТ-ангиографии и селективной церебральной ангиографии, выявлена экстракраниальная АВМ лобно-теменной области с афферентным кровоснабжением из поверхностной височной артерии справа и слева, глазных артерий со значительным расширением приносящих артерий и наличием варикозного расширения дренирующих вен. Проведена двухэтапная эндоваскулярная эмболизация АВМ. Первым этапом выполнена эмболизация афферентов из бассейна левой поверхностной височной артерии с выключением 60–65% от объема АВМ. Через 3 мес II этапом выполнена эмболизация афферентов из бассейна правой поверхностной височной артерии с выключением 75–80% от остаточного объема АВМ. Использовались неадгезивная композиция SQUIDR12 (Emboflu, Switzerland) и клеевая композиция PHILR25% (Microvention, USA). Достигнут хороший эстетический эффект операции, послеоперационных осложнений не наблюдалось. В течение года наблюдения рецидива нет.

Заключение. Этапность процедуры и использование различных жидких эмболизационных агентов в лечении АВМ головы позволяют достичь хорошего эстетического результата и предупредить осложнения, связанные с некротическим поражением мягких тканей лица.

Ключевые слова: эмболизация, артериовенозная мальформация головы, экстракраниальная артериовенозная мальформация, жидкие эмболизационные агенты.

Рубрики MESH:

АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ - ХИРУРГИЯ

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ - МЕТОДЫ

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Для цитирования: Суфианов А.А., Карасев С.М., Хафизов Р.Р. и др. Клинический случай успешного эндоваскулярного лечения экстракраниальной артериовенозной мальформации головы. Сеченовский вестник. 2019; 10 (4): 40–48. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.40-48

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень); зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Адрес: 4-й км Червишевского тракта, 5, Тюмень, 625032, Российская Федерация

Тел.: +7 (3452) 29-37-07

E-mail: sufianov@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 02.09.2019

Статья принята к печати: 16.12.2019

Successful endovascular treatment of extracranial arteriovenous malformation of a head: a case report

Albert A. Sufianov^{1,2}, Sergey M. Karasev¹, Radik R. Khafizov³, Rakhmonzhon R. Rustamov^{1,2},
Rinat A. Sufianov², Egor S. Markin¹

¹Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Republican Cardiological Center, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

Abstract

Introduction. Arteriovenous malformations (AVM) of the head represent the rare lesions that have a congenital, traumatic or post-infectious nature. In the last decade, endovascular methods have become the most prevalent in the treatment of AVM. Staged embolization is performed to achieve maximum effect and minimize the complications.

Case report. A 30-year-old female patient is presented with complaints of enlarged vessels in the frontal and parietal regions. CT-angiography scan and cerebral angiography showed extracranial AVM of the fronto-parietal regions with afferent vascular supply from the right and left superficial temporal and ophthalmic arteries with significant expansion of the afferent arteries and the presence of varix dilatation of the draining veins. Two-stage endovascular embolization of AVM was performed. The first stage was embolization of the afferent vessels from the left superficial temporal artery system with exclusion of 60–65% AVM volume. Three months later, the second stage was performed with embolization of the afferent vessels from the right superficial temporal artery system and the exclusion of 75–80% of the residual volume of AVM. The non-adhesive composition SQUIDR12 (Emboflu, Switzerland) and glue composition PHILR25% (Microvention, USA) were used. A good aesthetic effect was achieved. Postoperative complications were not observed. There was no recurrence during the observation within a year.

Summary. The staging and the use of various liquid embolization agents in the treatment of AVM of the head allow to achieve a good aesthetic outcome and prevent complications associated with facial soft tissue necrosis.

Keywords: embolization, head arteriovenous malformation, extracranial arteriovenous malformation, liquid embolic agent.

MeSH terms:

ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS - SURGERY

ENDOVASCULAR PROCEDURES - METHODS

CASE REPORTS

For citation: Sufianov A.A., Karasev S.M., Khafizov R.R. et al. Successful endovascular treatment of extracranial arteriovenous malformation of a head: a case report. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (4): 40–48. DOI: 10.26442/22187332.2019.4.40-48

CONTACT INFORMATION:

Albert A. Sufianov, Doctor of Medical Science, Professor, Chief of Federal Center of Neurosurgery, Tyumen; Head of Neurosurgery Department of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 5, 4th km Chervisheskogo tract, Tyumen, 625032, Russian Federation

Tel.: +7 (3452) 29-37-07

E-mail: sufianov@gmail.com

The article received: 02.09.2019

The article approved for publication: 16.12.2019

Список сокращений

ABM – артериовенозная мальформация

КТ – компьютерная томография

ЦАГ – церебральная ангиография

6F French gauge (французский калибр) – единица измерения диаметра катетера

Артериовенозные мальформации (АВМ) — редкие врожденные сосудистые поражения, возникающие в любом месте тела. Они могут быть опасны для жизни из-за потенциального массивного кровоизлияния. Основываясь на характеристиках эндотелия, J. Mulliken и J. Glowacki в 1982 г. классифицировали сосудистые поражения на гемангиомы — сосудистые опухоли и сосудистые мальформации [1]. Обе категории сосудистых поражений имеют различную этиологию и клинические особенности.

Гемангиомы — это сосудистые опухоли, демонстрирующие эндотелиальную гиперплазию, которая увеличивается за счет быстрой клеточной пролиферации. Они обычно отсутствуют при рождении, но развиваются в течение первого года жизни и затем манифестируют.

Гемангиомы образуются из-за недостаточной дифференцировки на ранних стадиях эмбриогенеза, в то время как пороки развития сосудов возникают из-за нарушения на поздних стадиях ангиогенеза, что приводит к сохранению эмбриональных артериовенозных анастомозов [2].

Сосудистые мальформации — это врожденные структурные пороки развития с нормальной скоростью обмена эндотелиальных клеток, которые присутствуют при рождении, но обычно становятся заметными в более позднем возрасте. Быстрое увеличение пороков развития обычно вызывается травмой или гормональными изменениями в период полового созревания или во время беременности. Увеличение этих поражений связано с изменением давления и потока, расширением сосудистых каналов, шунтированием и развитием коллатералей, а не клеточной пролиферацией.

На основании характеристик кровотока пороки развития сосудов можно разделить на поражения с низкой и высокой скоростью потока. К поражениям с низкой скоростью потока относятся капиллярные, лимфатические и венозные мальформации, тогда как поражения с высокой скоростью потока включают в себя артериальные мальформации и АВМ [3].

Шунт от высокого давления к низкому давлению в компартменте может характеризоваться эффектом пульсации. Шунтирующая вена расширяется и утолщается, а увеличение скорости потока объясняет расширение артерий [4].

АВМ встречаются редко, на их долю приходится только 1,5% всех сосудистых аномалий, а 50% поражений расположено в ротовой и челюстно-лицевой области [5].

Длительное функционирование артериовенозных шунтов может значительно увеличивать венозный возврат, повышать венозное давление и давление в правом предсердии, вызывая тахикардию и увеличение ударного и минутного объемов сердца, что в конечном итоге приводит к формированию гиперкинетического типа гемодинамики [6].

Типичные АВМ представлены тремя основными компонентами: приводящими артериями (афференты АВМ), клубком измененных сосудов (ядро мальформации), дренирующими венами (эфференты АВМ). Описаны три основных анатомических варианта строения ядра АВМ:

- фистулезный (артерия непосредственно переходит в вену, как правило, с выраженной эктазией переходного участка) — 11%;
- плексиформный — рацемозный (связь артерий с венами осуществляется через клубок диспластических сосудов) — 36%;
- смешанный (сочетание фистулезного варианта с плексиформным) — 53% [7].

Существуют различные классификации для описания характера АВМ мягких тканей головы и шеи. В таблице приведена шкала Schobinger, в которой отражены стадии развития АВМ мягких тканей.

К клиническим проявлениям АВМ челюстно-лицевой области относятся: усиление сосудистого рисунка, расширение и извитость подкожных сосудов, появление пульсации, повышение температуры на поверхности тканей в зоне поражения, шум в ушах, головная боль; изменения слизистой оболочки полости рта (усиление сосудистого рисунка, гипертрофия, ангиоматозные разрастания); дистопия и подвижность зубов.

Как правило, лечение показано для симптоматических поражений, вызывающих шум в ушах или головную боль, либо для II степени или выше по шкале Schobinger. Зачастую из-за поверхностного расположения этих АВМ даже при I стадии операция производится исключительно по косметическим причинам. В настоящее время используются три основных метода лечения экстракраниальных АВМ, а также их комбинации. Прямой хирургический метод (иссечение или разобщение артериовенозного шунта), эндоваскулярный метод (выключение артериовенозного шунта путем различных видов эмболизации и окклюзии) и методы радиологического воздействия (радиохирургия и радиотерапия). При лечении отдельных видов сосудистых мальформаций может быть применена чрескожная и эндовенозная лазерная коагуляция.

В последнее десятилетие внутрисосудистые методы получили наиболее широкое распространение благодаря появлению гидрофильных микрокатетеров нового поколения, позволяющих суперселективно катетеризовать питающий сосуд наиболее дистально; усовершенствованию современных эмболизирующих агентов, желанию пациентов избежать травматичности открытых вмешательств и добиться немедленного результата, в отличие от облучения.

Нами представлен клинический случай успешной эндоваскулярной эмболизации обширной, высокопоточной экстракраниальной АВМ лобно-

Таблица. Клинические стадии развития артериовенозных мальформаций мягких тканей головы и шеи согласно R. Schobinger (1996 г.) [8]

Table. Arteriovenous malformations of the soft tissues of the head and neck: clinical stages, according to R. Schobinger (1996) [8]

Стадия развития		Описание
I	Стабильная	Розово-фиолетовое пятно
II	Расширение	I стадия + расширение и извитость сосудов, усиление пульсации, гипертермия
III	Деструкция	II стадия + появление язв, постоянная боль и кровотечения
IV	Декомпенсация	III стадия + сердечная недостаточность



РИС. 1. Внешний вид пациентки: А — до операции, определяются расширенные подкожные вены лобной области (обозначены *стрелками*); Б — через 3 мес после II этапа эмболизации, отмечается полное спадение расширенных подкожных вен лобной области.

FIGURE 1. General appearance: А — pre-operative, the enlarged subcutaneous veins of the frontal region (indicated by *arrows*); В — three months later after the second stage of embolization, a complete collapsing of the dilated subcutaneous veins of the frontal region.

теменной области у молодой пациентки с эстетической асимметрией лобной области, за счет расширения подкожных вен (II стадия по Schobinger).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Женщина 30 лет поступила 21.08.2018 в нейрохирургическое отделение №2 (отделение cerebrovasкулярной хирургии) ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Тюмени на плановое оперативное лечение с жалобами на расширенные сосуды в лобной и теменной областях. Указанные симптомы впервые появились в детстве, стала замечать увеличение в объеме и распространенности выпуклости сосудов после первых родов в 2016 г.

В неврологическом статусе патологических изменений не выявлено. Визуально у пациентки отмечается эстетически значимая асимметрия лобной области лица, обусловленная выраженным расширением подкожных вен лба.

Пальпаторно: в лобной области слева подкожно определяется мягкоэластичное образование, состоящее из клубка патологически измененных сосудов, спадающихся при компрессии, на площади около 9×6 см, отдельные из которых выражено пульсируют. Аускультативно: выслушивается систолический дующий шум над измененными сосудами (рис. 1А).

Пациентке выполнены КТ-ангиография и селективная церебральная ангиография, выявлена экстракраниальная АВМ лобно-теменной области полиафферентного типа со значительным расширением приносящих артерий и наличием варикозного расширения дренирующих вен (рис. 2).

На основании проведенных исследований установлен клинический диагноз: аномалия развития брахиоцефальных и церебральных артерий; экстракраниальная АВМ лобно-теменной области, II стадия по Schobinger. Код по МКБ-10: Q28.3.

С целью определения дальнейшей тактики лечения пациентке выполнена селективная церебральная ангиография (ЦАГ), по данным которой выявлена экстракраниальная АВМ лобно-теменной области с афферентным кровоснабжением из поверхностной височной артерии справа и слева, глазных артерий (рис. 3, 4).

Учитывая тонкость подкожной жировой клетчатки, расширение подкожных сосудов с выраженной пульсацией, характера линии роста волос (М-образная высокая линия роста волос), желание пациентки избежать открытой хирургической коррекции, с целью предупреждения развития некроза мягких тканей и выпадения волос было принято решение об этапной эндоваскулярной эмболизации АВМ.

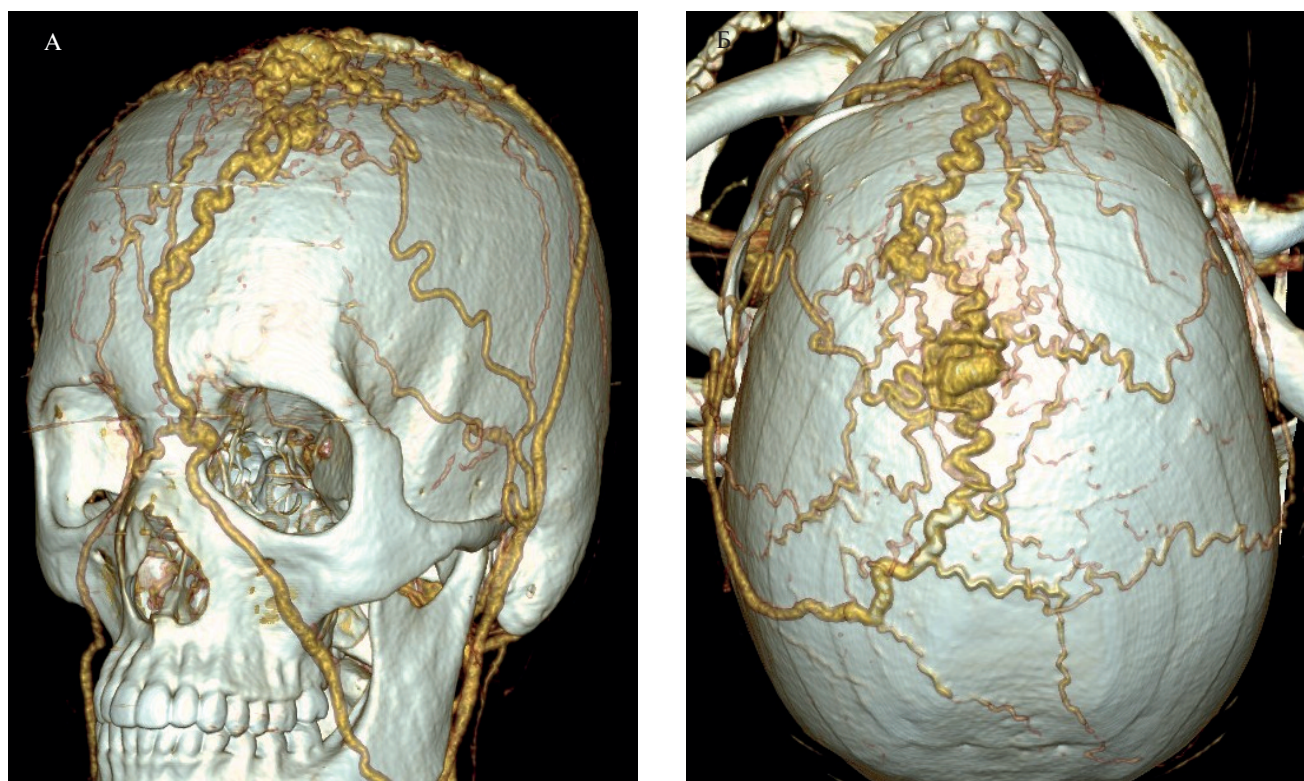


РИС. 2. 3D-реконструкция компьютерной ангиографии сосудов головы. АВМ лобно-теменной области с выраженным варикозным расширением подкожных вен лобно-теменной области: А — левая переднебоковая проекция; Б — верхняя аксиальная проекция.

FIGURE 2. 3D reconstruction of CT-angiography scan of the vessels of head. Arteriovenous malformation of the fronto-parietal region with significant varix dilatation of the subcutaneous veins: A — left antero-lateral view; B — Upper Axial View.

Первым этапом была выполнена эмболизация афферентов из бассейна левой поверхностной височной артерии.

Особенности операционной техники

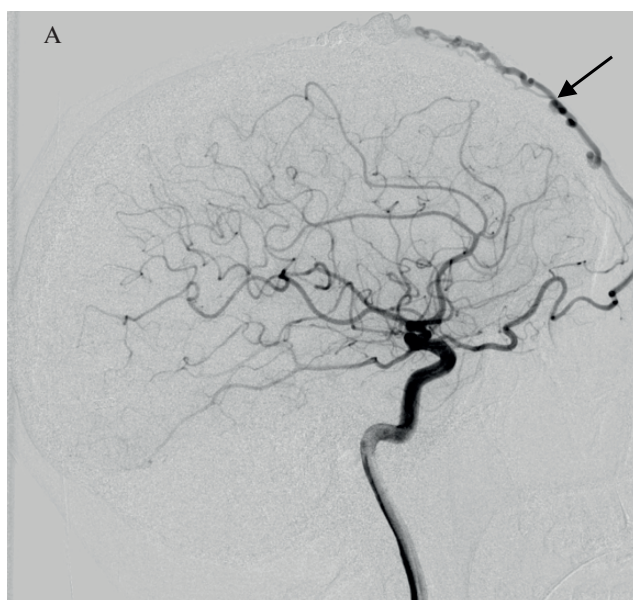
22.08.2018. Ход операции: под эндотрахеальным наркозом выполнена пункция правой бедренной артерии. Через установленный интродьюсер 6F проведен ангиографический катетер 5F на проводнике. Катетеризована дуга аорты, выполнена серия ангиограмм. Контрастированы дуга аорты, обе подключичные артерии, брахиоцефальный ствол, устья обеих общих сонных и позвоночных артерий. Аномалий в исследованном бассейне не выявлено. Ангиографическим катетером Headhunter 5F (Merit Medical Systems, Inc. USA) на проводнике катетеризованы и далее контрастированы левая наружная сонная артерия и ее бассейн. Ангиографический катетер сменен на проводниковый. По микропроводнику в тело АВМ установлен микрокатетер в левую поверхностную височную артерию. Введено 4 дозы неадгезивной композиции SQUIDR12 (Emboflu, Switzerland) и 2 дозы клеевой композиции PHILR25% (Microvention, USA). Выключено порядка 60–65% объема АВМ. На контрольной ангиографии определяется частично эмболизированная

АВМ, магистральные сосуды проходимы (рис. 4Б). Микрокатетер удален без технических сложностей. Эндоваскулярный инструментарий извлечен. Гемостаз, кровотечения и гематомы в месте пункции нет. На место пункции наложена давящая повязка.

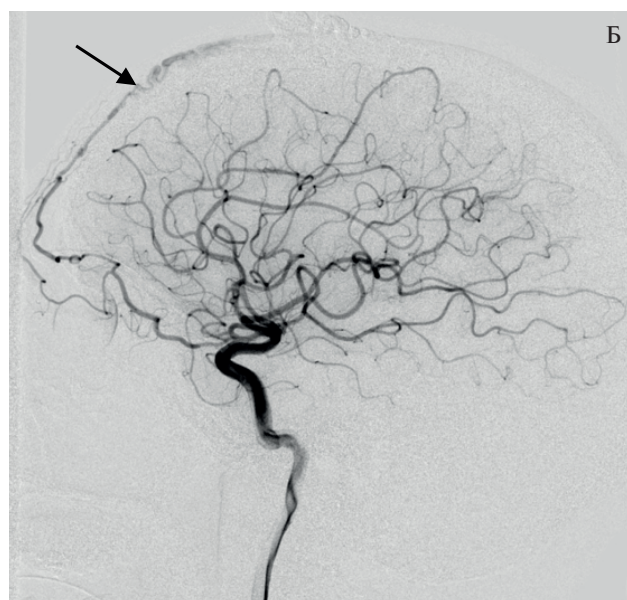
Вторым этапом в ноябре 2018 г. выполнена эмболизация афферентов из бассейна правой поверхностной височной артерии.

По описанной методике катетеризирована и контрастирована правая наружная сонная артерия и ее бассейн. Ангиографический катетер сменен на проводниковый. По микропроводнику в тело АВМ установлен микрокатетер в правую височную артерию. Введено 3 дозы неадгезивной композиции SQUIDR12 (Emboflu, Switzerland) и 2 дозы клеевой композиции PHILR25% (Microvention, USA). Выключено порядка 75–80% от остаточного объема АВМ. На контрольной ангиографии определяется частично эмболизированная АВМ, магистральные сосуды проходимы (рис. 4Г). Микрокатетер удален без технических сложностей. Эндоваскулярный инструментарий извлечен. Гемостаз, кровотечения и гематомы в месте пункции нет. На место пункции наложена давящая повязка.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Повязка удалена через сутки.



До операции
Pre-operative



После первого этапа эмболизации
After the first stage of embolization

РИС. 3. Церебральная ангиография внутренних сонных артерий до операции: А — правая боковая проекция, афферент из глазной артерии справа; Б — левая боковая проекция, афферент из глазной артерии слева. Афферентные сосуды обозначены стрелками.

FIGURE 3. Pre-operative cerebral angiography of internal carotid arteries: A — right lateral view, the afferent vessel of the right ophthalmic artery; B — left lateral view, the afferent vessel of the left ophthalmic artery. Afferent vessels are indicated by arrows.

Пульс на бедренной артерии сохранен. Неврологический статус пациентки без особенностей. Выписана в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки после вмешательства.

Через 3 мес после вмешательства отмечается удовлетворительный эстетический эффект операции: достигнуто значительное уменьшение расширенных подкожных вен лобной и теменной областей (рис. 1Б).

В отдаленном периоде, через 13 мес после II этапа эмболизации (декабрь 2019 г.), при объективном исследовании расширение подкожных сосудов и их пульсация не определяются. Пациентка на 8-й неделе беременности. Противопоказаний для вынашивания беременности не обнаружено. Рекомендовано родоразрешение путем кесарева сечения с целью избегания открытия новых афферентов и разрыва АВМ с возможным трудно контролируемым кровотечением. Рекомендована повторная консультация нейрохирурга в послеродовом периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

АВМ представляют собой высокоскоростные сосудистые аномалии, состоящие из аномальных капиллярных анастомозов между артериальной и венозной системой, что вызывает шунтирование крови. АВМ являются наиболее агрессивной формой сосудистой аномалии, которая может привести

к значительной деформации и функциональным нарушениям. Быстрые пороки развития сосудов обычно проявляются в детстве и в период полового созревания [9]. Это может объясняться повышением концентрации циркулирующих в крови гормонов в период полового созревания, что приводит к увеличению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста и неоваскуляризации [10, 11]. М. Kohout и соавт. установили, что АВМ присутствовали при рождении в 59% случаев, в детском возрасте — в 10%, у подростков — в 10%, у взрослых — в 21% [12]. У представленной пациентки первые проявления АВМ появились в детстве, а прогрессирование симптомов наступило после беременности и родов, что является достаточно типичным.

Для диагностики сосудистых поражений доступны различные диагностические инструменты, такие как ультразвук с цветным доплером, КТ, магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография. Тип порока развития может быть подтвержден ультразвуком с помощью цветных доплеровских исследований. КТ с йодсодержащим контрастным препаратом идентифицирует АВМ как высокоэффективный метод диагностики и может демонстрировать вовлечение мягких тканей, а также расширенные сосуды [13].

Варианты лечения данной патологии включают эндоваскулярную эмболизацию, чрескожную инъекцию склерозирующих агентов и хирургическую

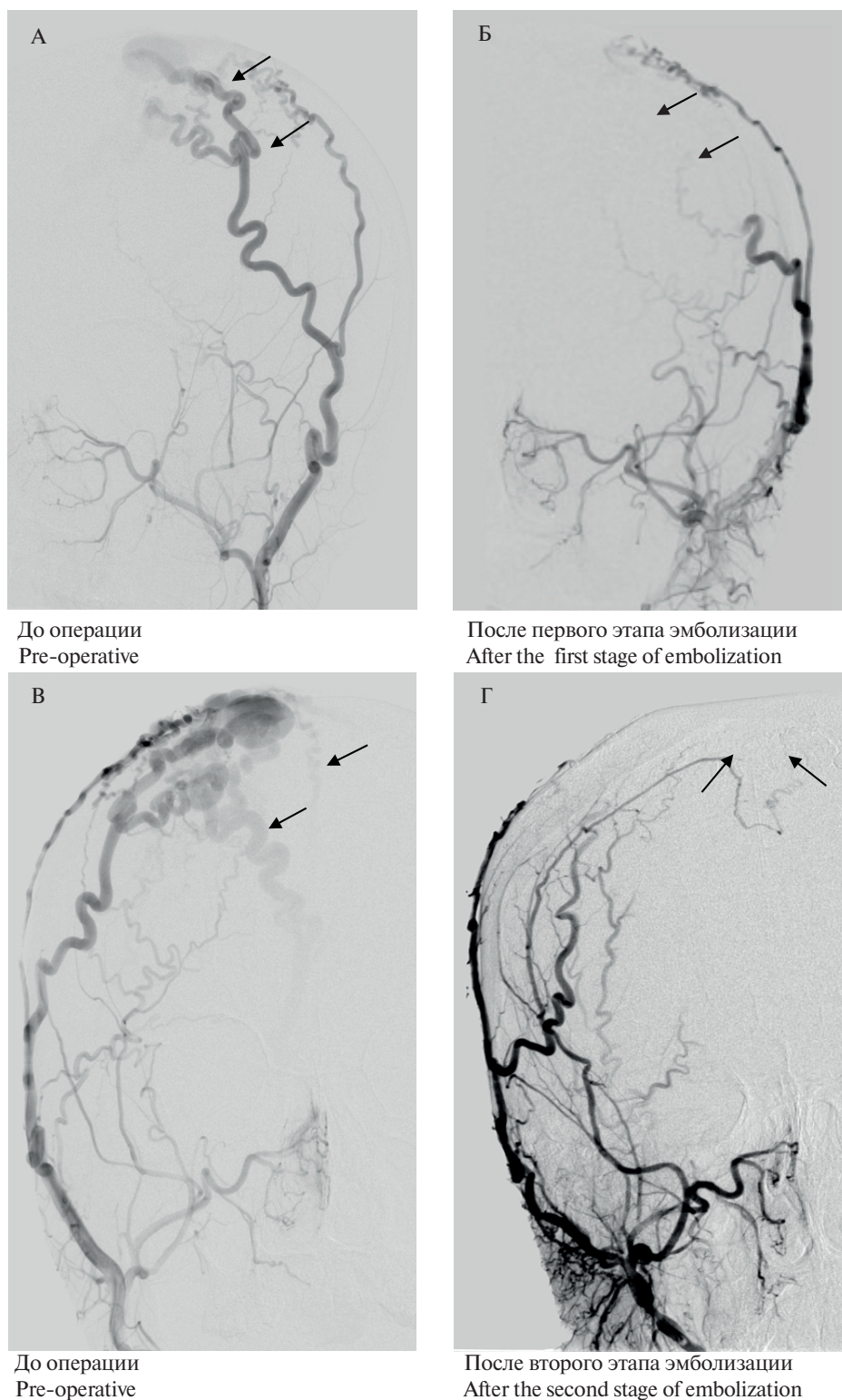


РИС. 4. Церебральная ангиография наружных сонных артерий до и после эмболизации: А — до операции (левая косая проекция), афферент из поверхностной височной артерии слева; Б — после I этапа эмболизации (левая прямая проекция), эмболизированный участок АВМ; В — до операции (правая прямая проекция), афферент из поверхностной височной артерии справа; Г — после II этапа эмболизации (правая прямая проекция), эмболизированный участок АВМ. Афферентные сосуды обозначены стрелками.

FIGURE 4. Cerebral angiography of the external carotid arteries before and after embolization: А — pre-operative (left oblique view), afferent vessel of the left superficial temporal artery; В — after the first stage of embolization (left frontal view), embolized site of AVM; С — pre-operative (right frontal view), afferent vessel of the right superficial temporal artery; D — after the second stage of embolization (right frontal view), embolized site of AVM. Afferent vessels are indicated by arrows.

резекцию или их комбинации [14]. Хирургическое лечение включает в себя широкую резекцию, которая является трудной и потенциально опасной из-за значительной потери крови во время операции [15]. Цель эмболизации — закупорка сосудов, питающих АВМ. Для эмболизации могут быть использованы различные материалы, такие как частицы поливинилового спирта, мышцы, гелевая пена, цианоакрилат, металлические спирали и коллаген [3].

Для лечения представленной пациентки выполнена двухэтапная эмболизация. Данная тактика избрана не случайно. У пациентки имелась обширная высокоскоростная полиафферентная АВМ с выраженной фистулезной частью из бассейна поверхностных височных артерий. Учитывая локализацию и вовлечение в АВМ большой площади волосистой и лицевой части головы, нами было принято решение о выполнении двухэтапной процедуры с интервалом в 3 мес с целью предупреждения некротических осложнений со стороны мягких тканей головы и лица.

В данном случае нами использовано сочетание двух эмболизационных агентов. Для фистулезного компонента АВМ эмболизация выполнялась с использованием неадгезивной композиции

SQUIDR12, для рацемозной мы использовали клеевую композицию PHILR25%. По нашим наблюдениям данное сочетание является оптимальным при выключении обширных фистулезно-рацемозных АВМ ввиду разных показателей вязкости у того и другого эмболизационного агента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай показал эффективность и безопасность применения эндоваскулярных методик в лечении экстракраниальных АВМ. Этапность процедуры и использование различных жидких эмболизационных агентов позволяют предупредить и минимизировать осложнения, связанные с некротическим поражением мягких тканей лица, исключить парезы лицевых нервов и сформировать адекватную редукцию кровотока после первичных эмболизаций. Эндоваскулярные технологии позволяют добиться хороших ангиографических и эстетических результатов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412–22. DOI: 10.1097/00006534-198203000-00002
- Uller W, Alomari AI, Ichter GT. Arteriovenous malformations. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 203–7. DOI: 10.1053/j.semped-surg.2014.07.005
- Oueis H, Geist JR, Tran MU, Stenger J. High-flow arteriovenous malformations of the mandible and the maxilla: report of 2 cases. *Pediatr Dent* 2010; 32 (5): 451–6. PMID: 21070715
- Zachariades N, Mezitis M, Rallis G et al. Vascular malformations in a 3(1/2) year old child. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91 (3): 271–3. DOI: 10.1067/moe.2001.111305
- Su LX, Fan XD, Zheng JW et al. A practical guide for diagnosis and treatment of arteriovenous malformations in the oral and maxillo-facial region. *Chin J Dent Res* 2014; 17 (2): 85–9. PMID: 25531015
- Щеглов В.И., Чебаниук С.В. Функциональное состояние сердца у больных с артериовенозными мальформациями. Сб. материалов III съезда нейрохирургов России. СПб., 2002; с. 389–90.
- Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998; 24: 131–214. DOI: 10.1007/978-3-7091-6504-1_4
- Schobinger R. In: Proceedings of International Society for the Study of Vascular Anomalies Congress; Rome, Italy, June 23–26, 1996.
- Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg* 2005; 32 (1): 99–116. DOI: 10.1016/j.cps.2004.10.001
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412–22. DOI: 10.1097/00006534-198203000-00002
- Uller W, Alomari AI, Ichter GT. Arteriovenous malformations. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 203–7. DOI: 10.1053/j.semped-surg.2014.07.005
- Oueis H, Geist JR, Tran MU, Stenger J. High-flow arteriovenous malformations of the mandible and the maxilla: report of 2 cases. *Pediatr Dent* 2010; 32 (5): 451–6. PMID: 21070715
- Zachariades N, Mezitis M, Rallis G et al. Vascular malformations in a 3(1/2) year old child. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91 (3): 271–3. DOI: 10.1067/moe.2001.111305
- Su LX, Fan XD, Zheng JW et al. A practical guide for diagnosis and treatment of arteriovenous malformations in the oral and maxillo-facial region. *Chin J Dent Res* 2014; 17 (2): 85–9. PMID: 25531015
- Shcheglov V.I., Chebaniuk S.B. Funktsional'noe sostoianie serdtsa u bol'nykh s arteriovenoznymi mal'formatsiiami. Sbornik materialov III s'ezda neirokhirurgov Rossii / Functional state of the heart in patients with arteriovenous malformations. Proceedings of the III Congress of Neurosurgeons of Russia. Saint Petersburg, 2002; p. 389–90. [in Russian]
- Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998; 24: 131–214. DOI: 10.1007/978-3-7091-6504-1_4
- Schobinger R. In: Proceedings of International Society for the Study of Vascular Anomalies Congress; Rome, Italy, June 23–26, 1996.
- Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg* 2005; 32 (1): 99–116. DOI: 10.1016/j.cps.2004.10.001

10. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D et al. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 1185–94. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181d18070
11. Li D, Heiferman DM, Rothstein BD et al. Scalp arteriovenous malformation (cirroid aneurysm) in adolescence: report of 2 cases and review of the literature. *World Neurosurg*. 2018; 116: e1042–e1046. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.05.161
12. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: Natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102 (3): 643–54. DOI: 10.1097/00006534-199809030-00006
13. Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA) 2013. Current concept on the management of arterio venous management. *Int Angiol* 2013; 32 (1): 9–36. PMID: 23435389
14. Chowdhury FH, Haque MR, Kawsar KA et al. Surgical management of scalp arterio-venous malformation and scalp venous malformation: an experience of eleven cases. *Indian J Plast Surg* 2013; 46: 98–107. DOI: 10.4103/0970-0358.113723
15. Kim JB, Lee JW, Choi KY et al. Clinical characteristics of arterio-venous malformations of the head and neck. *Dermatol Surg* 2017; 43: 526–33. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000993
10. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D et al. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 1185–94. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181d18070
11. Li D, Heiferman DM, Rothstein BD et al. Scalp arteriovenous malformation (cirroid aneurysm) in adolescence: report of 2 cases and review of the literature. *World Neurosurg* 2018; 116: e1042–e1046. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.05.161
12. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: Natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102 (3): 643–54. DOI: 10.1097/00006534-199809030-00006
13. Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA) 2013. Current concept on the management of arterio venous management. *Int Angiol* 2013; 32 (1): 9–36. PMID: 23435389
14. Chowdhury FH, Haque MR, Kawsar KA et al. Surgical management of scalp arterio-venous malformation and scalp venous malformation: an experience of eleven cases. *Indian J Plast Surg* 2013; 46: 98–107. DOI: 10.4103/0970-0358.113723
15. Kim JB, Lee JW, Choi KY et al. Clinical characteristics of arterio-venous malformations of the head and neck. *Dermatol Surg* 2017; 43: 526–33. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000993

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, глав. врач ФГБУ ФЦН; зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Карасев Сергей Михайлович, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1501-8356>

Хафизов Радик Рашитович, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению, ГБУЗ РКЦ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4345-1234>

Рустамов Рахмонжон Равшанович, врач-нейрохирург ФГБУ ФЦН; аспирант кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-820X>

Суфианов Ринат Альбертович, ассистент кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Маркин Егор Сергеевич, врач-нейрохирург ФГБУ ФЦН. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4423-5165>

Albert A. Sufianov, Doctor of Medical Science, Professor, Chief of the Federal Centre of Neurosurgery; Head of the Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Sergey M. Karasev, interventional radiologist at the Federal Centre of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1501-8356>

Radik R. Khafizov, Interventional radiologist, Republican Cardiological Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4345-1234>

Rakhmonzhon R. Rustamov, neurosurgeon at the Federal Centre of Neurosurgery; Postgraduate at the Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-820X>

Rinat A. Sufianov, Assistant Professor at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Egor S. Markin, neurosurgeon at the Federal Centre of Neurosurgery. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4423-5165>



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)