

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 бóльшая 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 моонуклеотид, 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

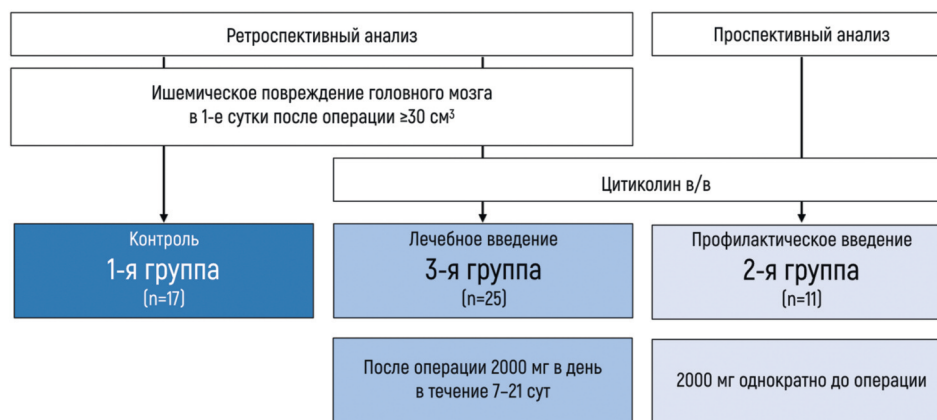


РИС. 1. Схема исследования.
FIGURE 1. Design of the study.

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

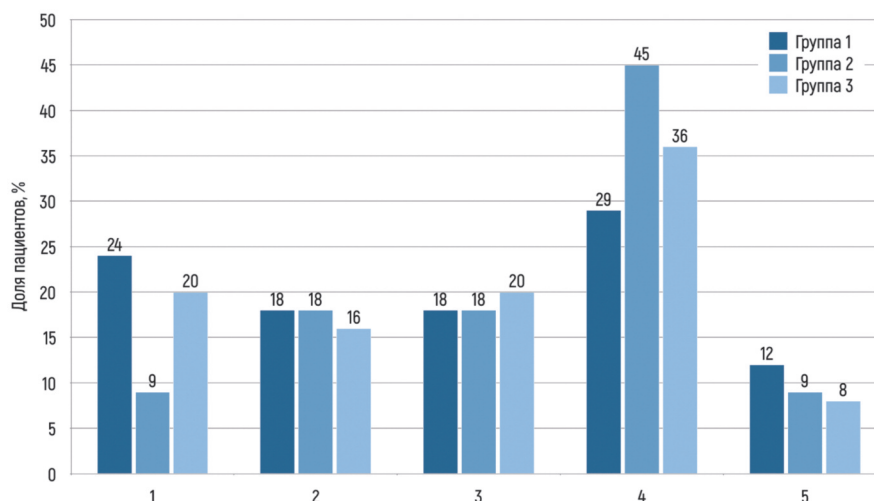


РИС. 2. Распределение пациентов различных групп согласно ШИГ на момент выписки.

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 HU (рис. 4). Максимальная плотность в области ишемии в течение первых 3 сут прогрессивно снижалась с 28 до 20–22 HU. 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-

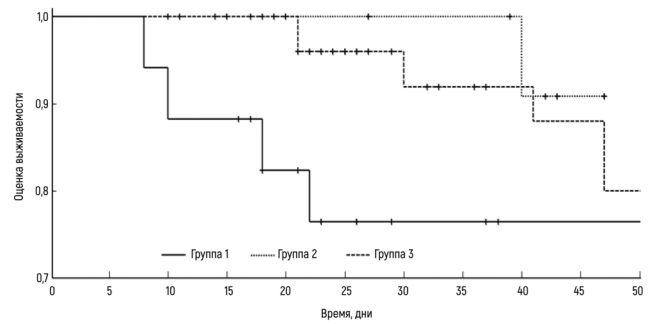


РИС. 3. Кривая Каплана–Мейера выживаемости пациентов различных групп.

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

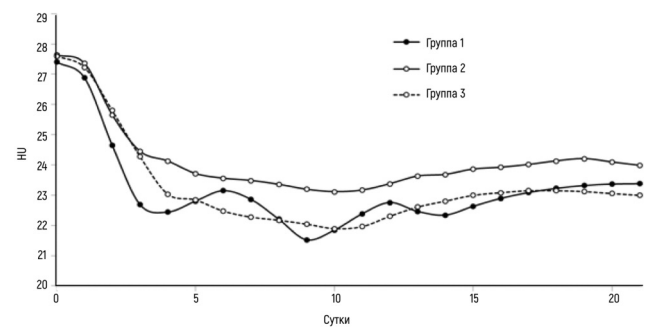


РИС. 4. Динамика денситометрических показателей по шкале Хаунсфилда (HU) в области ишемии по данным КТ головного мозга в послеоперационном периоде.

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

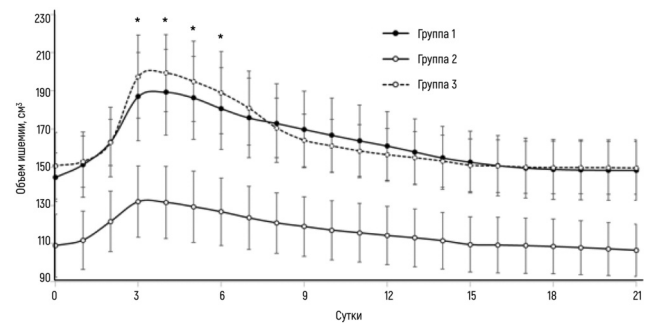


РИС. 5. Динамика изменения объема ишемии головного мозга в послеоперационном периоде.

* $p < 0,05$ 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 — $150,3 \pm 15,9$ см³. 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 значимо меньше, чем в других группах, и составлял в 1-е сутки $111,7 \pm 15,2$ см³ ($p=0,044$ 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 постишемическом 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-Sab'n 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-Sab'n 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 golovnogo 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. Vliianie 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>