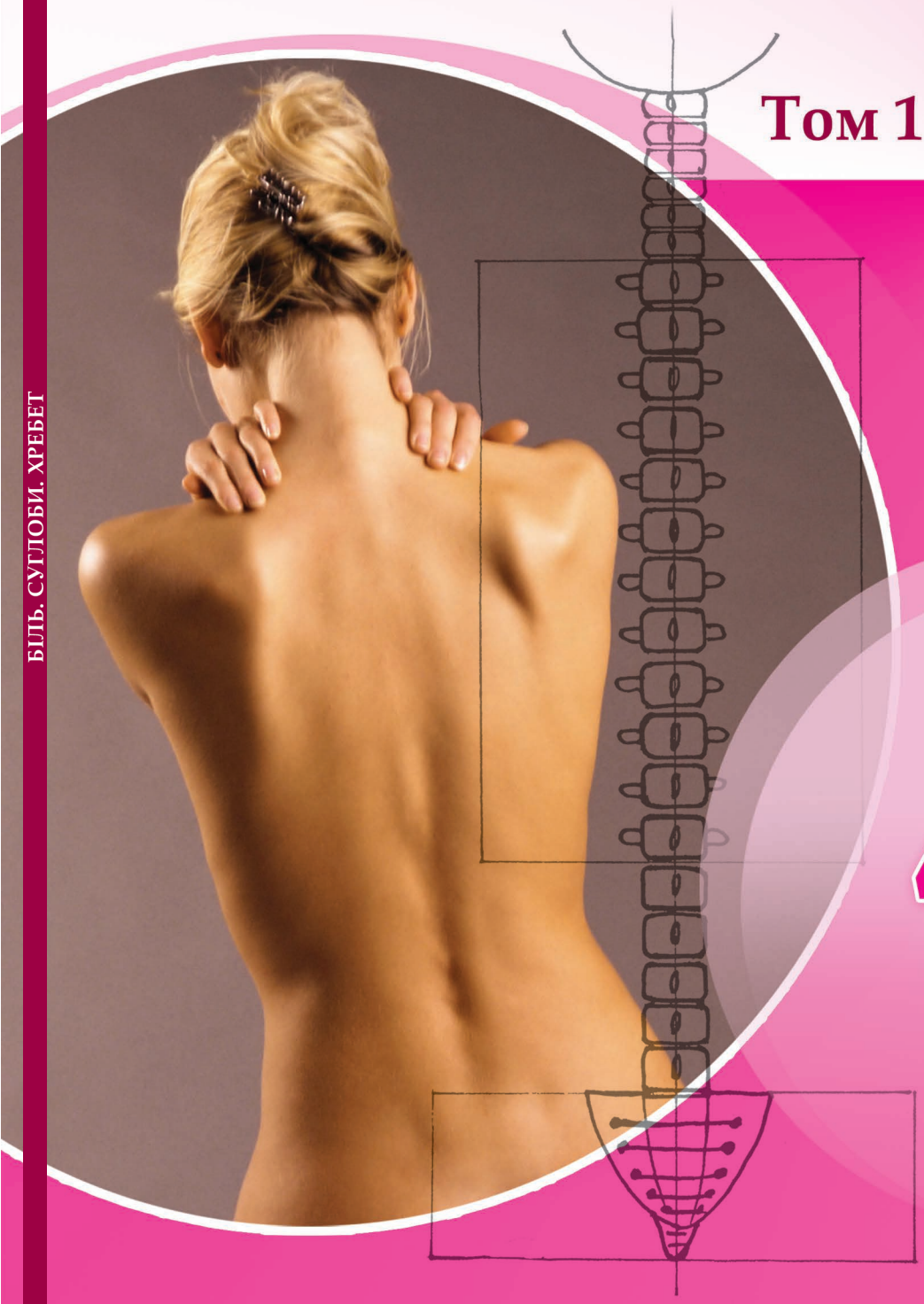
ISSN 2224-1507 (print)
ISSN 2307-1133 (online)

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ

PAIN®. JOINTS. SPINE

Том 10, № 4, 2020



4

ЗАСЛАВСКИЙ®
Издательский дом
www.mif-ua.com

Том 10. № 4. 2020
БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ

Диклоберл®

diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ[1]

- «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ[2]
- МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ДОСЯГАЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ[3]*

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05. **Склад.** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Диклоберл® N 75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колік; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл® ретард

Полегшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечолопатковий періартрит), тендиніт, тендовагініт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. *Дорослі.* Лікування Диклоберлом® N 75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. *Діти.* Диклоберл® N 75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75-150 мг на добу (1 капсула Диклоберл® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їжі. Діти: Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N 75 – № 1562 від 08/07/2020, Диклоберл® ретард 100 мг від 06.03.2020 № 630). Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП № UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтесь за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі М01А В05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research". 2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78. 3. Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл® N 75 № 1562 від 08/07/2020).

* Фармакологічні властивості.

UA-DIC-07-2020-V1-Visual. Затверджено 24.07.2020.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ

PAIN®. JOINTS. SPINE

Біль. Суглоби. Хребет

Боль. Суставы. Позвоночник

Pain. Joints. Spine

Bol', sustavy, pozvonočnik

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 10, № 4, 2020

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO

mif-ua.com

ЗАСЛАВСКИЙ® Издательский дом

journals.uran.ua

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ
PAIN.® JOINTS. SPINE

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 10, № 4, 2020

ISSN 2224-1507 (print)
ISSN 2307-1133 (online)

Передплатний індекс 89698

Видається за сприяння Української асоціації остеопорозу, Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи

ЗАСЛАВСКИЙ® Издательский дом

Засновник і шеф-редактор *Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією *Купріненко Н.В.*

Адреси для звернень

З питань передплати
info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 17141-5911Р. Видано Міністерством юстиції України 21.10.2010 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 6,97
Зам. 2020-pjs-40. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Біль. Суглоби. Хребет»)
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»
Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор
Поворознюк Владислав Володимирович

Заступники головного редактора:
Resch Heinrich (Vienna, Austria)
Reginster Jean-Yves (Liege, Belgium)
Григор'єва Н.В. (м. Київ)

Редакційна колегія
Безруков В.В. (м. Київ)
Борткевич О.П. (м. Київ)
Бублик Л.О. (м. Київ)
Бур'янов О.А. (м. Київ)
Бутенко Г.М. (м. Київ)
Вайда В.М. (м. Ужгород)
Гайко Г.В. (м. Київ)
Герасименко С.І. (м. Київ)
Головач І.Ю. (м. Київ)
Дєдух Н.В. (м. Харків)
Ждан В.М. (м. Полтава)
Істомін А.Г. (м. Харків)
Карабань І.М. (м. Київ)
Климовицький В.Г. (м. Лиман)
Климовицький Ф.В. (м. Лиман)
Коваленко В.М. (м. Київ)
Корж М.О. (м. Харків)
Кузнецова С.М. (м. Київ)
Лоскутов О.Є. (м. Дніпро)
Мамчур В.Й. (м. Дніпро)
Мартинюк Л.П. (м. Тернопіль)
Нетяженко В.З. (м. Київ)
Паньків В.І. (м. Київ)
Пузанова О.Г. (м. Київ)
Радченко В.О. (м. Харків)
Романенко І.В. (м. Рубіжне)
Синяченко О.В. (м. Лиман)
Страфун С.С. (м. Київ)
Сулима В.С. (м. Івано-Франківськ)
Угрин М.М. (м. Львів)
Черній В.І. (м. Київ)
Азізов М.Ж. (м. Ташкент, Узбекистан)
Баймухамедов Ч.Т. (м. Шимкент, Казахстан)
Батпенов Н. Дж. (м. Астана, Казахстан)
Белецький О.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Гроппа Л.Г. (м. Кишинів, Молдова)
Гюльназарова С.В. (м. Єкатеринбург, Росія)
Ердес Ш.Ф. (м. Москва, Росія)
Кіласонія Лалі (м. Тбілісі, Грузія)
Кукушкін М.Л. (м. Москва, Росія)
Лесняк О.М. (м. Єкатеринбург, Росія)
Мартусевич Н.А. (м. Мінськ, Білорусь)
Міронов С.П. (м. Москва, Росія)
Насонов Є.Л. (м. Москва, Росія)
Ревенко Н.Є. (м. Кишинів, Молдова)
Родіонова С.С. (м. Москва, Росія)
Руденко Е.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Снежицький В.О. (м. Гродно, Білорусь)
Тогізбаєв Г.А. (м. Алмати, Казахстан)
Цурко В.В. (м. Москва, Росія)
Янковська Л.В. (м. Гродно, Білорусь)
Яхно М.М. (м. Москва, Росія)
Alekna Vidmantas (Vilnius, Lithuania)
Badurski Janusz E. (Bialystok, Poland)
Barbosa Ana Paula (Lisbon, Portugal)
Binkley Neil (Madison, Wisconsin, USA)
Czerwinski Edward (Krakow, Poland)
Dimic Aleksandar (Kingdom of Bahrain)
Hans Didier (Lausanne, Switzerland)
Hodinka László (Budapest, Hungary)
Holick Michael F. (Boston, USA)
Konstantynowicz Jerzy (Bialystok, Poland)
Lakatos Peter (Budapest, Hungary)
Mascarenhas Mário Rui (Lisbon, Portugal)
Pludowski Pawel (Warsaw, Poland)

Відповідальний секретар
Дзерович Наталія Іванівна
e-mail: pain.mif-ua@ukr.net

Перекладач
Поворознюк Роксолана Владиславівна

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

©Українська асоціація остеопорозу, 2020
©Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, 2020
©Заславський О.Ю., 2020

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ
PAIN.® JOINTS. SPINE

Bol', sustavy, pozvonočnik

Pain. Joints. Spine

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 10, № 4, 2020

ISSN 2224-1507 (print);
ISSN 2307-1133 (online)

Subscription index 89698 (in Ukraine)

Published aided by Ukrainian Association of Osteoporosis, Ukrainian Association of Menopause, Andropause and Musculoskeletal Diseases

ZASLAVSKY® Publishing house

Founder and Head Editor *Zaslavsky O.Yu.*

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

Subscription department
info@mif-ua.com
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 17141-5911P. Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 21/10/2010.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 6,97
Order 2020-pjs-40. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:
Ukraine, 04107, Kyiv, P.O.B. 74
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Pain. Joints. Spine Journal)
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Poligrafservice PJSC,
Chervoni Riady Str., 14, Kharkiv, 61012

Editor-in-Chief
Vladyslav Povoroznyuk

Deputy Editor-in-Chief:

Resch Heinrich (Vienna, Austria)
Reginster Jean-Yves (Liege, Belgium)
Grygorieva Nataliia (Kyiv)

Editorial Board

Bezrukov V.V. (Kyiv)
Bortkevych O.P. (Kyiv)
Bublyk L.O. (Kyiv)
Buryanov O.A. (Kyiv)
Butenko G.V. (Kyiv)
Vayda V.M. (Uzhgorod)
Gayko G.V. (Kyiv)
Gerasimenko S.I. (Kyiv)
Golovach I.Yu. (Kyiv)
Diedukh N.V. (Kharkiv)
Istomin A.H. (Kharkiv)
Karaban' I.M. (Kyiv)
Klimovitsky V.H. (Lyman)
Klimovitsky F.V. (Lyman)
Kovalenko V.M. (Kyiv)
Korzh M.O. (Kharkiv)
Kuznetsova S.M. (Kyiv)
Loskutov O.Ye. (Dnipro)
Mamchur V.Y. (Dnipro)
Martynyuk L.P. (Ternopil)
Netiazhenko V.Z. (Kyiv)
Pankiv V.I. (Kyiv)
Puzanova O.H.(Kyiv)
Radchenko V.O. (Kharkiv)
Romanenko I.V. (Rubizhne)
Syniachenko O.V. (Lyman)
Strafun S.S. (Kyiv)
Sulyma V.S. (Ivano-Frankivsk)
Ugrin M.M. (Lviv)
Cherniy V.I. (Kyiv)
Azizov M.Zh. (Tashkent, Uzbekistan)
Baimukhamedov C.T. (Shymkent, Kazakhstan)
Batpenov N.Dz. (Astana, Kazakhstan)
Beletski A.V. (Minsk, Belarus)
Groppa L.G. (Chişinău, Moldova)
Gyulnazarova S.V. (Ekaterinburg, Russia)
Erdes Sh.F. (Moscow, Russia)
Kilasonia L. (Tbilisi, Georgia)
Kukushkin M.L. (Moscow, Russia)
Lesnyak O.M. (Ekaterinburg, Russia)
Martusevich N.A. (Minsk, Belarus)
Mironov S.P. (Moscow, Russia)
Nasonov Ye.L. (Moscow, Russia)
Revenco N.E. (Chişinău, Moldova)
Rodionova S.S. (Moscow, Russia)
Rudenka E.V. (Minsk, Belarus)
Snezhitskiy V.A. (Grodno, Belarus)
Togizbayev G.A. (Almaty, Kazakhstan)
Tsurko V.V. (Moscow, Russia)
Yakhno N.N. (Moscow, Russia)
Yankovskaya L.V. (Grodno, Belarus)
Alekna Vidmantas (Vilnius, Lithuania)
Badurski Janusz E. (Bialystok, Poland)
Barbosa Ana Paula (Lisbon, Portugal)
Binkley Neil (Madison, Wisconsin, USA)
Czerwinski Edward (Krakow, Poland)
Dimic Aleksandar (Kingdom of Bahrain)
Hans Didier (Lausanne, Switzerland)
Hodinka László (Budapest, Hungary)
Holick Michael F. (Boston, USA)
Konstantynowicz Jerzy (Bialystok, Poland)
Lakatos Peter (Budapest, Hungary)
Mascarenhas Mário Rui (Lisbon, Portugal)
Pludowski Pawel (Warsaw, Poland)
Zdan V.M. (Poltava)

Executive Secretary

Dzerovych Nataliia
e-mail: pain.mif-ua@ukr.net

Interpreter

Povoroznyuk Roksolana

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2020
©Ukrainian Association of Menopause, Andropause and Musculoskeletal Diseases, 2020
©Zaslavsky O.Yu., 2020

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель

Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах[1]

30, 50, 100 г гелю у тубі

1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль.
Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020, а саме з повним переліком протипоказань, побічних ефектів і особливостей застосування.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

Склад. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ М02А А10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, **вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення,** III триместр вагітності та інші.

Особливості застосування. Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості.

Спосіб застосування та дози. Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх.
Тел.: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89.

UA_Fas_16-2020_V1_Press. Останній перегляд 07.07.2020.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Поворознюк В.В., Дзерович Н.І., Заверуха Н.В., Мусієнко А.С., Ткачук А.А., Солоненко Т.Ю.

Вивчення ефективності та безпечності таблеток мелоксикаму, що диспергуються в ротовій порожнині (Мовіксикам® ОДТ), у хворих з остеоартрозом колінних суглобів 9

V.V. Povoroznyuk, N.I. Dzerovych, N.V. Zaverukha, A.S. Musiienko, A.A. Tkachuk, T.Y. Solonenko

Study of orally disintegrating tablet (Movixicam® ODT) efficacy and safety in knee osteoarthritis patients 9

Лекції, огляди

Lectures, Reviews

Пузанова О.Г.

Ревматическая полимиалгия в клинических рекомендациях 2018–2020 годов. Часть I. Группы риска, адъювантная терапия 19

O.G. Puzanova

Polymyalgia rheumatica in the 2018–2020 clinical guidelines. Part I. At-risk groups, adjuvant therapy 19

Яковлева О.О., Ніколова О.М.

Дискусійні проблеми генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D при бронхіальній астмі 32

O.O. Yakovleva, O.M. Nikolova

Controversial problems of Vitamin D receptor genetic polymorphism in patients with bronchial asthma 32

Клінічний випадок

Clinical Case

Івашківський О.І., Карасевська Т.А., Джус М.Б., Новицька А.Л.

Ієрсиніозний реактивний артрит: труднощі діагностики та лікування (власний досвід)..... 39

O.I. Ivashkivskyi, T.A. Karasevska, M.B. Dzhus, H.L. Novytska

Yersinosis-related reactive arthritis: diagnostic and treatment constraints (individual experience)..... 39

Егудина Е.Д., Триполка С.А., Тер-Вартаньян С.Х.

Клинический случай развития В-клеточной лимфомы у пациентки с оверлап-синдромом первичного синдрома Шегрена и склередемы Бушке 44

Ye.D. Yehudina, S.A. Trypilka, S.Kh. Ter-Vartanian

A clinical case of B-cell lymphoma in a patient with overlap, primary Sjogren's syndrome and scleredema adultorum of Buschke 44

Поворознюк В.В., Дубецька Г.С., Заверуха Н.В.

Сучасний погляд на проблему впливу протиепілептичних препаратів на статус вітаміну D (клінічний випадок з оглядом літературних джерел) 51

V.V. Povoroznyuk, H.S. Dubetska, N.V. Zaverukha

A modern perspective of antiepileptic drug effect on Vitamin D rates (reference data and clinical case) 51

Матеріали конференції

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» 56

Медична книга 60

Proceedings of the Conference

XI International Medical Forum "Innovations in Medicine — the Health of the Nation" 56

Medical Book 60

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

iMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:

Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер: Український медичний клуб

X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори: ВАКХАМ Всеукраїнська Асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини; LMT Group of Companies

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза», Київська область, с. Березівка, вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:
+38 (099) 532-40-35
med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:
+38 (067) 427-38-86
marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

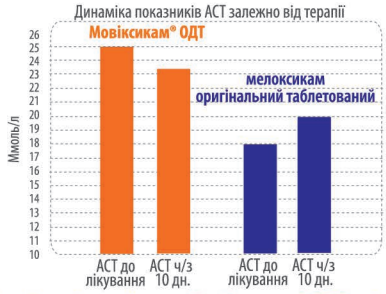
www.movi-health.com.ua

MoviHealth
Pharmaceutical company, Switzerland

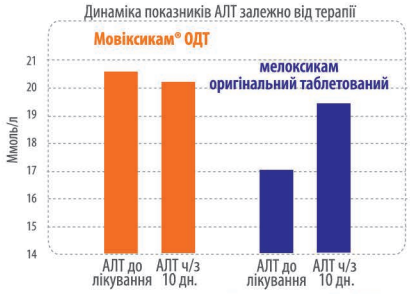
Мовіксикам® ОДТ - єдиний мелоксикам, що розчиняється в ротовій порожнині[2], для більш швидкого[4] та безпечного лікування запалення![1,6]

Мовіксикам® ОДТ - протизапальна терапія з високим профілем безпеки з боку печінки[3]

Кількість препарату (ОДТ), яка піддається пресистемному метаболізму, або ефекту первинного проходження, є меншою порівняно з традиційною таблеткою[3]

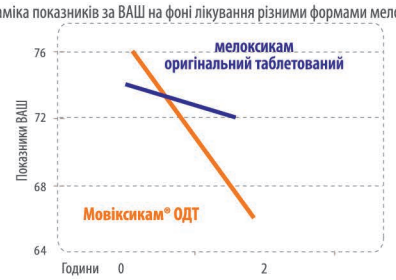


У пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, рівень АСТ мав тенденцію до зниження на 6 %, тоді як у пацієнтів, що лікувалися таблетованим мелоксикамом, рівень АСТ збільшився на 11,7 %[3]



У пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, рівень АЛТ мав тенденцію до зниження на 0,5 %, тоді як у пацієнтів, що лікувалися таблетованим мелоксикамом, рівень АЛТ збільшився на 13,5 %[3]

Мовіксикам® ОДТ швидший в 3 рази, ніж мелоксикам в звичайних таблетках[4]



При болі в нижній частині спини Мовіксикам® ОДТ зменшує біль вже в перші 2 години, в оригінального мелоксикаму в таблетках подібний ефект відзначається через 6 годин[4]

При застосуванні мелоксикаму ОДТ (Мовіксикам® ОДТ) вже через 2 хвилини було досягнуто розчинення більше 60 %, в той час як традиційних таблеток - 20 %[5]

Мовіксикам® ОДТ. Лікарська форма. ОДТ - таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. **Дозування.** Мелоксикам 7,5 мг №20, зі смаком лісових ягід і йогурту; мелоксикам 15 мг №10, №20, зі смаком лісових ягід і йогурту (на таблетці є риска поділу). **Показання.** Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу. Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Добову дозу застосовують разово. Таблетку слід покласти на язик і зачекати близько 5 хвилин, поки вона повністю розчиниться. Таблетку не розжовувати і не ковтати цілою. Після розчинення запити 240 мл води. Воду також можна застосовувати для зволоження слизової оболонки рота у пацієнтів з сухістю в роті. **Дози.** При загостренні остеоартрозу: 7,5 мг на добу (1 табл. по 7,5 мг або половина таблетки 15 мг); при необхідності дозу можна збільшити до 15 мг на добу (1 табл. 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг). При ревматоїдному артриті, анкілозивному спондиліті: 15 мг на добу (1 табл. 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг). Не перевищувати дозу 15 мг/добу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Мовіксикам® розчин для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Дозування.** Мелоксикам 15 мг/1,5 мл №5. **Показання.** Початкове та короткотривале симптоматичне лікування гострого нападу ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту, болю при остеоартритах (артрози, дегенеративні захворювання суглобів та хребта). **Спосіб застосування.** Мовіксикам® слід застосовувати шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Одна ін'єкція 15 мг 1 раз на добу. **Дози.** Лікування повинно обмежуватися однією ін'єкцією на початку терапії з максимальною тривалістю до 2-3 днів у обґрунтованих виняткових випадках (наприклад, коли пероральний та ректальний шляхи застосування неможливі). Не перевищувати дозу 15 мг/добу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мовіксикам® ОДТ. 2. Мовіксикам® ОДТ - єдина форма у вигляді таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, серед таблетованих форм з діючою речовиною мелоксикам за даними Державного реєстру лікарських засобів про зареєстровані лікарські засоби станом на 18 грудня 2020 р. (http://www.drlz.com.ua/). 3. Поворознюк В. В., Дзерович Н. І., Мусієнко А. С., Заверуха Н. В., Ткачук А. А., Солоненко Т. Ю. ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». Вивчення ефективності та безпечності таблеток мелоксикаму, що диспергуються в ротовій порожнині (Мовіксикам® ОДТ), у хворих з остеоартрозом колінних суглобів. Біль. Суглоби. Хребет. Том 10, №4, 2020. 4. Шуба Н. М., д.м.н., професор, ВороноваТ. Д., к.м.н., Крилова А. С., к.м.н., кафедра терапії та ревматології Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ. Порівняльна оцінка ефективності ородиспергуємого мелоксикама з пероральною формою мелоксикама у хворих з синдромом болю в нижній частині спини. Здоров'я України, 18(415), вересень 2017 р. 5. Bioequivalence study ot a novel orodispersible tablet of meloxicam in a porous matrix after single-dose administration in healthy volunteers. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 51, No. 3/2013 (234-243). 6. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med. - 2004. - V. 117(2). - P. 100-106. * Ородиспергуєма таблетка зі смаком лісових ягід.

РП UA/13585/01/02 від 26.11.2018, РП UA/13585/01/01 від 26.11.2018, РП UA/14916/01/01 від 01.02.2016. Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можливі побічні дії, міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для спеціалістів (професіоналів) у галузі охорони здоров'я.

ТОВ «Мові Хелс», Київ, пр-т Академіка Глушкова, 12А. Тел.: (044) 500-71-40.

УДК 616.728.3-002.77-085.82/.83(045)

Поворознюк В.В., Дзерович Н.І., Заверуха Н.В., Мусієнко А.С., Ткачук А.А., Солоненко Т.Ю.
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Вивчення ефективності та безпечності таблеток мелоксикаму, що диспергуються в ротовій порожнині (Мовіксикам® ОДТ), у хворих з остеоартрозом колінних суглобів

Резюме. ***Метою*** дослідження було вивчення ефективності та безпечності застосування препарату Мовіксикам® ОДТ (виробництво компанії MoviHealth, Швейцарія) у хворих з остеоартрозом (ОА) колінних суглобів. ***Матеріали та методи.*** У дослідженні брали участь 22 особи віком 50–75 років з ОА колінних суглобів II–III стадії, які були розподілені на 2 групи. До основної групи увійшли 11 осіб, які приймали Мовіксикам® ОДТ у дозі 7,5 мг 2 рази на добу; група порівняння — 11 осіб, які приймали таблетовану форму мелоксикаму (Мовалiс) в дозі 7,5 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів. Усім пацієнтам проводили анкетування (оцінка больового синдрому, скутості, повсякденної активності за шкалою WOMAC, визначення альгофункціонального індексу Лекена), функціональне тестування та лабораторне дослідження рівня аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази перед початком лікування та на 10-ту добу. ***Результати.*** На 10-ту добу терапії зареєстроване вірогідне зменшення вираженості больового синдрому за субшкалою болю WOMAC на 28,7 % у пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ ($t = 2,7$, $p = 0,02$), та на 31,3 % ($t = 4,1$, $p = 0,002$) у групі порівняння, проявів скутості — на 45,0 % ($t = 4,5$, $p = 0,001$) проти 25,0 % ($t = 2,95$, $p = 0,01$) й обмеження повсякденної активності — на 33,5 % ($t = 3,27$, $p = 0,008$) проти 23,3 % ($t = 6,72$, $p < 0,00001$). Встановлене вірогідне покращення результатів виконання 3-метрового тесту лише в групі пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, на 8 % ($t = 3,18$, $p = 0,009$). Тривалість виконання тесту «сісти — встати» в основній групі зменшилась на 12,6 % ($t = 3,27$, $p = 0,008$), у групі порівняння — на 8,0 % ($t = 3,02$, $p = 0,01$). Пацієнти обох груп відзначили вірогідне покращення самопочуття, пов'язаного з ОА колінних суглобів, за індексом Лекерта: $t = 2,19$, $p = 0,049$ та $t = 3,13$, $p = 0,01$ відповідно. У групі пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, рівень аланінамінотрансферази мав тенденцію до зниження на 0,5 % ($t = 0,13$, $p = 0,9$) на 10-ту добу терапії, в той час як у групі пацієнтів, які лікувались таблетованою формою мелоксикаму, його рівень збільшився на 13,5 % ($t = 1,24$, $p = 0,24$). Спостерігалася схожа тенденція до зниження концентрації аспартатамінотрансферази у сироватці крові в основній групі на 6 % ($t = 0,28$, $p = 0,23$) та до його підвищення на 11,7 % ($t = 1,87$, $p = 0,09$) у групі порівняння. ***Висновки.*** Мовіксикам® ОДТ є високобіодоступною формою лікарського засобу, що викликає прихильність серед пацієнтів, особливо геріатричного профілю, завдяки зручності використання та швидкому початку дії. Таблетки, що розчиняються у ротовій порожнині, показали високий профіль безпеки з боку печінки, органів шлунково-кишкового тракту та хорошу ефективність за результатами проведених функціональних тестів та анкетування.

Ключові слова: таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині; остеоартроз колінних суглобів; ефективність; безпечність

Вступ

Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (англ. Orally Disintegrating Tablets, надалі — ОДТ), набувають популярності серед медичних препаратів різних способів введення. Це пов'язано з покращенням прихильності пацієнта до лікування та низкою додаткових переваг порівняно з іншими формами препаратів [1]. Основною метою їх створення є підвищення безпеки, ефективності та зручності введення лікарського засобу (ЛЗ) [2, 3]. Сучасна технологія, за якою лікарська форма, що містить активні фармацевтичні інгредієнти, швидко розчиняється в ротовій порожнині за допомогою слини, зазвичай за лічені секунди, всмоктується в слизову оболонку, не потребуючи для цього води або розжовування, позитивно впливає на біодоступність препарату, його ефективність та якість життя пацієнтів з точки зору комфорту [4, 5].

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Боль. Суставы. Позвоночник» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Поворознюк Владислав Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: okfpodac@ukr.net
For correspondence: Vladyslav Povoroznyuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: okfpodac@ukr.net
Full list of author information is available at the end of the article.

На сьогодні пероральний спосіб введення ЛЗ є золотим стандартом у фармацевтичній промисловості, де він розглядається як найбезпечніший, найзручніший та найбільш економічно раціональний спосіб надходження ліків до організму, що сприяє найвищій прихильності пацієнтів до лікування [6]. У структурі всіх форм ЛЗ пероральний прийом препаратів становить 50–60 % [7].

ОДТ-форми ЛЗ вперше з'явилися на фармацевтичному ринку в 1980-х роках і зрештою стали одним із найшвидших способів пероральної доставки ліків [8]. На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я наголошує на людиноцентрованому підході під час вибору тактики лікування та ведення пацієнта [9], що базується на врахуванні бажань і потреб пацієнта або членів його родини. За даними літератури, труднощі при ковтанні виникають у приблизно від 15 % осіб, старших за 60 років [10], та до 35 % дорослого населення [5]. Таким чином, цей спосіб надходження ЛЗ до організму є оптимальним у педіатричній, геріатричній практиці та серед пацієнтів з особливими потребами, коли є ризик виникнення труднощів під час ковтання. Багато людей літнього та старечого віку стикаються із труднощами при прийомі звичайних (таблетованих) пероральних лікарських форм, що пов'язано з тремором рук, дисфагією, хворобою Паркінсона. Також ця форма ідеально підходить для активних людей, які часто подорожують [2], або осіб, умови праці яких пов'язані з тривалим перебуванням на нарадах [5], спецзавданнях, або, навпаки, для осіб з обмеженими фізичними можливостями, які не мають під рукою питної води. Приємний смак та аромат ОДТ підвищують прихильність пацієнтів до лікування серед численних груп населення порівняно з таблетованими препаратами, органолептичні властивості яких можуть бути менш привабливими [8].

Управління з продовольства й медикаментів США (United States Food and Drug Administration — USFDA) визначила ОДТ як тверду лікарську форму, що містить діючу речовину, швидко розпадається в ротовій порожнині з часом розпаду *in vitro* приблизно 30 секунд або менше [12, 13]. Завдяки присутності супердезінтегрантів ОДТ розчиняється в ротовій порожнині, що призводить до активного всмоктування препарату, і це, у свою чергу, забезпечує швидкий початок дії. Оскільки всмоктування відбувається безпосередньо з ротової порожнини, біодоступність препарату зростає [1, 2, 11].

Основними перевагами ОДТ є: можливість введення лікарських препаратів у необхідній дозі пацієнтам, які мають труднощі при ковтанні, що складніше досягнути під час застосування рідких лікарських форм. Вони всмоктуються із ротової порожнини, глотки та стравоходу, рухаючись травною системою за допомогою слиновиділення, що сприяє збільшенню доступності препарату. Кількість препарату, що піддається пресистемному метаболізму, або ефекту первинного проходження, є меншою порівняно з традиційною таблеткою. На біодоступність впливає невиражений «ефект першого проходження» (від проходження крізь стінку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і печінку до потрапляння в системне кров'яне русло), що асоціюється зі зменшенням кількості небажаних побічних ефектів [8].

Серед основних недоліків виділяють, зокрема, необхідність дотримання вимог зберігання ЛЗ через їх виражені гігроскопічні властивості та пористу структуру, таблетки є більш крихкими. У зв'язку з цим виникає потреба у використанні спеціальних упаковок.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності та безпечності терапії препарату Мовіксикам® ОДТ у хворих з остеоартрозом (ОА) колінних суглобів.

Матеріали та методи

У відділенні клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу були обстежені 22 особи чоловічої та жіночої статі віком 50–75 років з остеоартрозом колінних суглобів II–III стадії. До основної групи увійшли 11 осіб віком 65,3 ± 7,5 року, які приймали препарат Мовіксикам® ОДТ у дозі 7,5 мг 2 рази на добу протягом 10 днів. До групи порівняння увійшли 11 осіб віком 65,82 ± 6,10 року, які приймали таблетовану форму мелоксикаму (Моваліс) в дозі 7,5 мг 2 рази на добу протягом 10 днів.

Критеріями включення у дослідження були встановлений ОА на основі скарг пацієнта (біль, обмеження обсягу рухів у колінних суглобах, порушення пов'язаної з цим життєдіяльності), даних клінічного й рентгенологічного обстеження (II–III стадія за класифікацією Kellgren J.H., Lawrence J.S. 1957 року [15]), вираженість больового синдрому > 40 мм за візуальною аналоговою шкалою болю та підписана пацієнтом власноруч інформована згода на участь у дослідженні до початку проведення будь-яких процедур скринінгу.

Критеріями виключення з дослідження були: гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу чи активних речовин з подібною дією; наявність симптомів астми, ангіоневротичного набряку або кропив'янки після прийому ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП); кровотеча із шлунково-кишкового тракту або перфорація в анамнезі; активна пептична виразка, гостра або тяжка серцева недостатність, порушення функції печінки та нирок. Крім того, до критеріїв виключення належав прийом інших НПЗП протягом 2 тижнів або глюкокортикостероїдів протягом 4 тижнів до моменту включення в дослідження та прийом симптом- та структурномодифікуючих засобів (SYSADOA), що використовуються в терапії ОА, протягом 2 тижнів до участі в дослідженні.

Клінічне обстеження та функціональні тести, антропометричні виміри (зріст, маса тіла та розрахунок індексу маси тіла) та лабораторні дослідження (визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові) проводили перед початком терапії та на 10-ту добу лікування.

Вираженість больового синдрому, функціональний стан колінних суглобів та їх динаміку оцінювали за до-

помогою шкали WOMAC та трьох її субшкал (болю (А), скутості (Б) та повсякденної активності (В)), індекс тяжкості ОА колінних суглобів визначали за допомогою індексу Лекена. Оцінку самопочуття пацієнта, пов'язаного з захворюванням, визначали за індексом Лекерта, якість життя — за шкалою EuroQol-5D. Вираженість гастроентерологічних скарг проводили з використанням спеціалізованого опитувальника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), що складається з п'яти шкал: абдомінального болю, діарейного, диспептичного, рефлюкс-синдрому та синдрому запорів. Вираженість симптомів оцінювали згідно з кількістю набраних балів: 0 балів — немає скарг, 1 бал — незначний дискомфорт, 2 бали — помірний дискомфорт, 3 бали — середній, 4 бали — відносно сильний, 5 балів — сильний, 6 балів — дуже сильний дискомфорт [16]. Оцінку функціональних можливостей визначали шляхом проведення 3-метрового (с), 4-метрового (с), 15-метрового (с), 6-хвилинного (м) тесту та тесту «сісти — встати».

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 10.0. Нормальність розподілу отриманих результатів визначали за критерієм Шапіро — Уїлка. Результати статистичного аналізу наведені у вигляді M ± SD, де M — середнє значення, SD — стандартне відхилення. Різницю показників вважали вірогідною за умови $p < 0,05$. Для проведення статистичного аналізу використовували t-критерій Стьюдента для споріднених та незалежних вибірок.

Результати

На час початку дослідження не було зареєстровано відмінностей між пацієнтами основної групи та групи порівняння за віком і антропометричними даними (табл. 1).

Також на початку дослідження пацієнти двох груп вірогідно не відрізнялися за результатами анкетування за шкалою WOMAC, індексом Лекена та тривалістю виконання тесту «сісти — встати», 3-метрового, 4-метрового, 15-метрового тесту та рівнем АЛТ та АСТ у сироватці крові (табл. 2).

У пацієнтів основної групи, які приймали Мовіксикам® ОДТ, зареєстроване вірогідне зменшення вираженості больового синдрому за даними субшкали болю опитувальника WOMAC на 28,7 % через 10 діб лікування ($t = 2,7$, $p = 0,02$) (рис. 1А). На 10-ту добу терапії Мовіксикамом® ОДТ у пацієнтів також виявлене вірогідне та більш виражене при зіставленні з групою порівняння зменшення проявів скутості на 45,0 % (рис. 2А) за субшкалою WOMAC ($t = 4,5$, $p = 0,001$) та обмеження повсякденної активності на 33,5 % ($t = 3,27$, $p = 0,008$) (рис. 3А).

Серед пацієнтів групи порівняння (рис. 1Б), які приймали таблетовану форму мелоксикаму, через 10 діб лікування вираженість больового синдрому за даними субшкали болю опитувальника WOMAC вірогідно зменшилась на 31,3 % ($t = 4,1$, $p = 0,002$), прояви скутості (рис. 2Б) — на 25,0 % ($t = 2,95$, $p = 0,01$)

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів

Показники	Група I	Група II	p
Вік, роки	65,33 ± 7,50	65,82 ± 6,10	0,9
Маса, кг	78,1 ± 17,0	80,3 ± 4,5	0,7
Зріст, см	161,2 ± 7,5	163,0 ± 6,4	0,6
ІМТ	30,2 ± 6,6	30,3 ± 2,8	0,9

Примітки: група I — пацієнти, які приймали Мовіксикам® ОДТ; група II — пацієнти, які приймали таблетовану форму мелоксикаму.

Таблиця 2. Порівняльна оцінка показників болю, скутості та повсякденної активності за шкалою WOMAC, результатів функціональних тестів, рівнів АЛТ і АСТ перед початком лікування Мовіксикамом® ОДТ і таблетованою формою мелоксикаму

Показники	Група I	Група II	*p*
WOMAC, біль	41,1 ± 13,6	42,3 ± 10,5	0,95
WOMAC, скутість	52,1 ± 14,3	53,1 ± 25,2	0,91
WOMAC, повсякденна активність	48,4 ± 15,9	47,3 ± 17,4	0,8
Індекс Лекена	13,0 ±3,1	13,9 ± 4,2	0,46
Тест «сісти — встати»	16,6 ± 5,3	19,2 ± 5,5	0,28
15-метровий тест	14,0 ± 3,4	12,3 ± 3,4	0,34
4-метровий тест	5,6 ± 2,1	5,3 ± 1,6	0,69
3-метровий тест	12,5 ± 3,8	11,5 ± 5,8	0,61
АЛТ	20,7 ± 12,8	17,1 ± 8,1	0,47
АСТ	25,0 ± 10,3	17,9 ± 3,8	0,08

Примітки: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; група I — пацієнти, які приймали Мовіксикам® ОДТ; група II — пацієнти, які приймали таблетовану форму мелоксикаму.

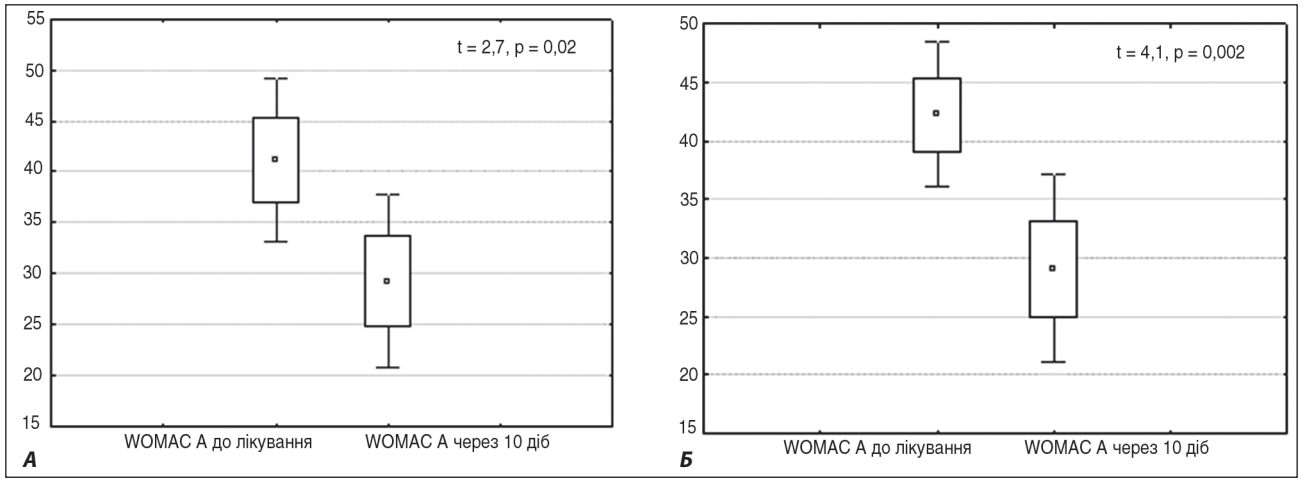


Рисунок 1. Динаміка показника болю за субшкалою WOMAC до лікування та через 10 діб від початку лікування препаратом мелоксикаму

Примітки: А — Мовіксикам® ОДТ; Б — таблетована форма мелоксикаму.

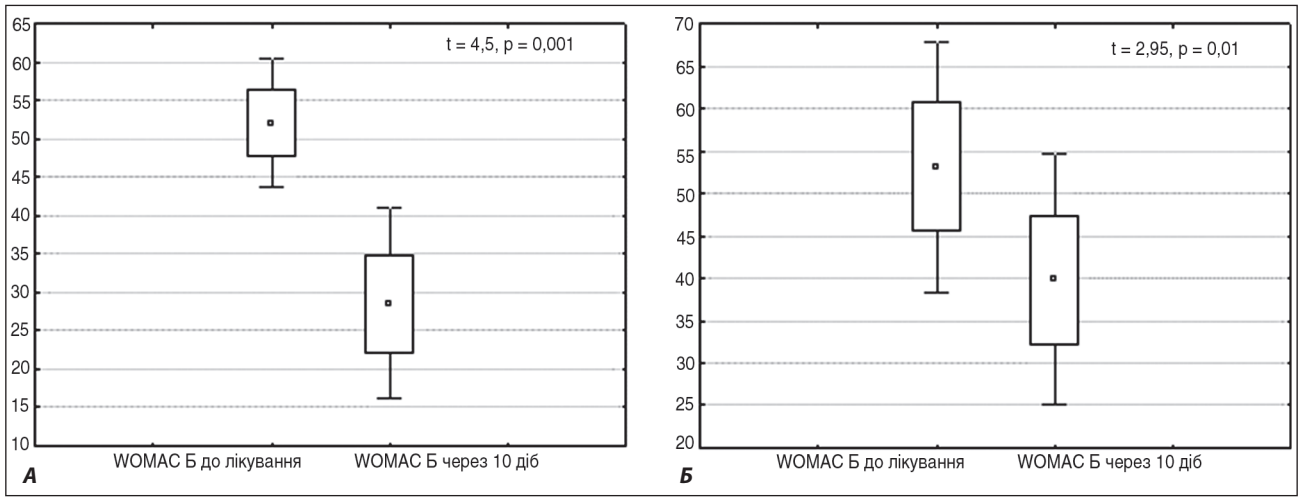


Рисунок 2. Динаміка показника скутості за субшкалою WOMAC до лікування та через 10 діб від початку лікування препаратом мелоксикаму

Примітки: А — Мовіксикам® ОДТ; Б — таблетована форма мелоксикаму.

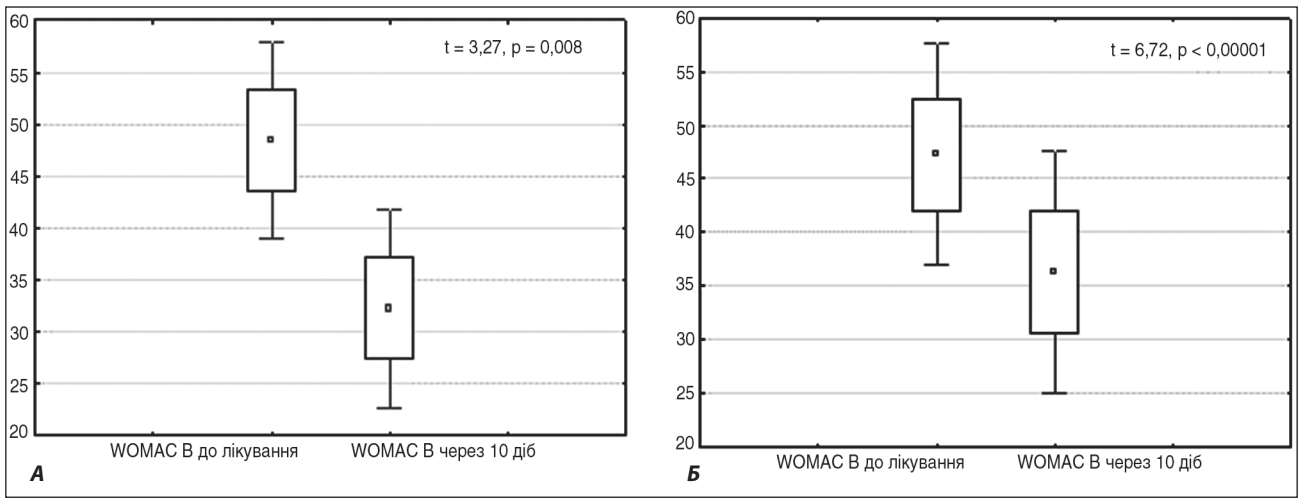


Рисунок 3. Динаміка показника повсякденної активності за субшкалою WOMAC до лікування та через 10 діб від початку лікування препаратом мелоксикаму

Примітки: А — Мовіксикам® ОДТ; Б — таблетована форма мелоксикаму.

та обмеження повсякденної активності — на 23,3 % (t = 6,72, p < 0,00001) (рис. 3Б).

В основній групі встановлене вірогідне покращення результатів виконання 3-метрового тесту після лікування (рис. 4А) на 8 % (t = 3,18, p = 0,009). Так, перед початком терапії ОДТ-формою мелоксикаму середня тривалість виконання функціонального тесту становила 12,5 ± 3,8 секунди, тоді як через 10 днів від початку лікування — 11,5 ± 4,2 секунди. У групі порівняння не виявлено вірогідних відмінностей (рис. 4Б).

Після проведеного лікування виявлено вірогідне зниження тривалості виконання тесту «сісти — встати» в обох групах (рис. 5). У групі пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, спостерігалася більш виражена динаміка на 10-ту добу терапії, коли швидкість виконання тесту зменшилась на 12,6 % (t = 3,27, p = 0,008), в той час як у групі порівняння — на 8 % (t = 3,02, p = 0,01).

За результатами 15-метрового тесту в групах I та II виявлене вірогідне зменшення тривалості його виконання після 10-денного лікування на 12,1 % (t = 2,26, p = 0,03) та 13 % (t = 2,6, p = 0,03) відповідно (рис. 6).

Пацієнти, які приймали препарат Мовіксикам® ОДТ та таблетовану форму мелоксикаму, відзначали вірогідне покращення самопочуття, пов'язаного з ОА колінних суглобів, за індексом Лекерта: t = 2,19, p = 0,049 та t = 3,13, p = 0,01 відповідно (рис. 7).

За результатами вивчення тяжкості ОА колінних суглобів за допомогою індексу Лекена, оцінки якості життя пацієнтів за шкалою EuroQol-5D, функціональних 4-метрового та 6-хвилинного тесту в обох групах спостерігалася позитивна динаміка, проте вірогідних відмінностей між групами не виявлено.

За шкалою GSRS вираженість симптомів абдомінального болю у вигляді незначного дискомфорту в групі лікування препаратом Мовіксикам® ОДТ відзначали 18,2 % пацієнтів та 45,5 % представників групи порівняння (під час проведення статистичного аналізу за критерієм χ^2 вірогідної різниці не виявлено). 18,2 %

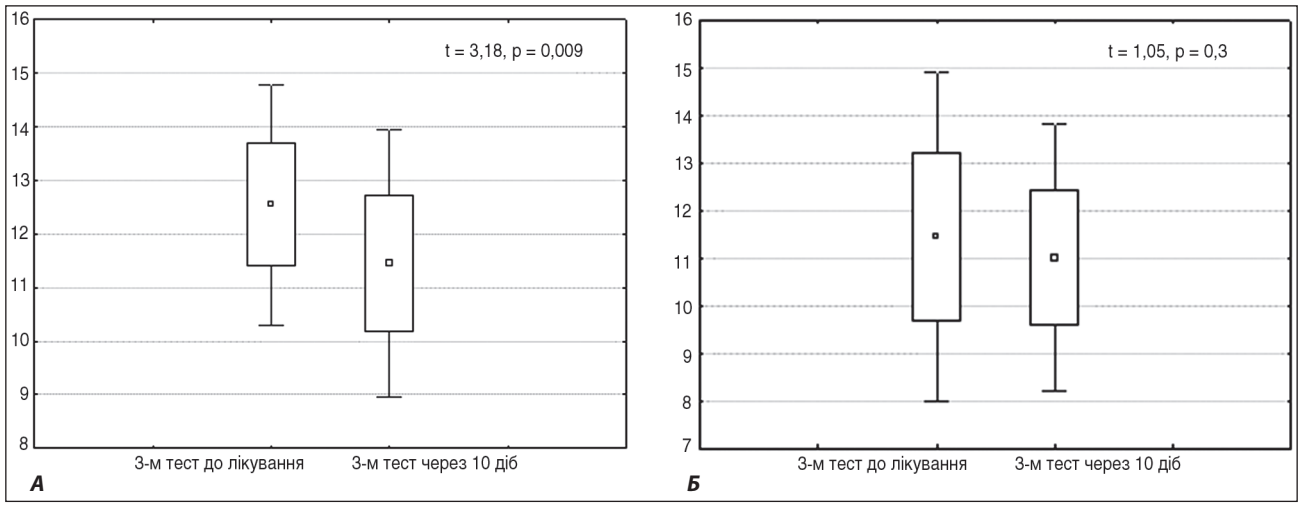


Рисунок 4. Динаміка результатів 3-метрового тесту до лікування та через 10 діб від початку лікування препаратом мелоксикаму

Примітки: А — Мовіксикам® ОДТ; Б — таблетована форма мелоксикаму.

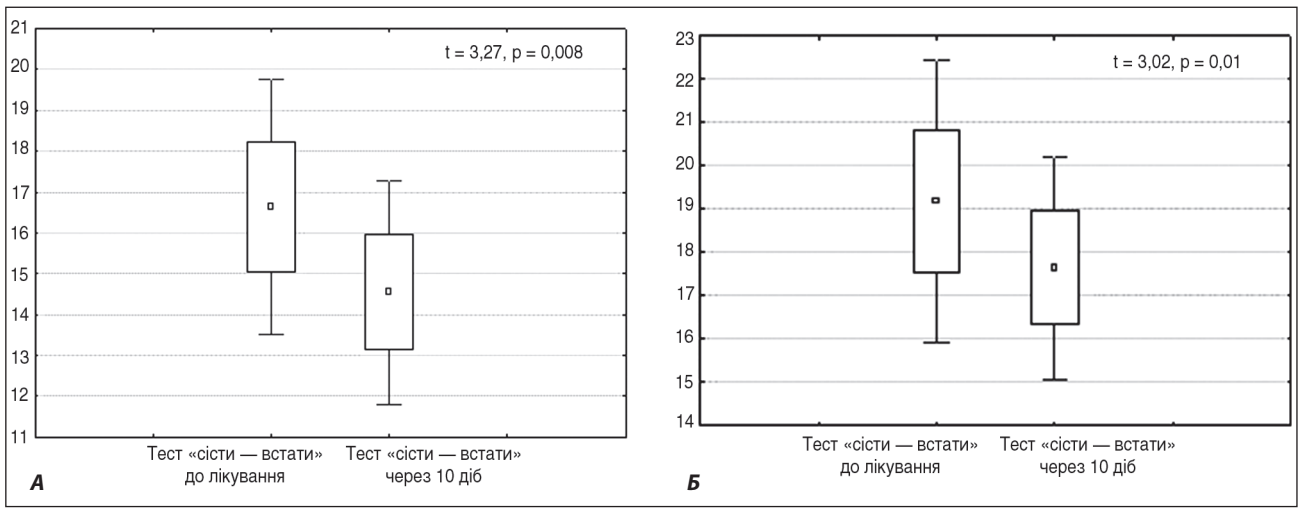


Рисунок 5. Динаміка результатів тесту «сісти — встати» до лікування та через 10 діб від початку лікування препаратом мелоксикаму

Примітки: А — Мовіксикам® ОДТ; Б — таблетована форма мелоксикаму.

пацієнтів, які приймали мелоксикам в таблетованій формі, оцінили вираженість рефлюкс-синдрому на рівні незначного дискомфорту, в той час як у жодного пацієнта, які приймали його в формі Мовіксикам® ОДТ, ознак рефлюксу не виявлено. Лише 1 пацієнт основної групи відзначав у себе наявність діарейного синдрому, що викликав незначний дискомфорт, разом із цим у пацієнтів групи порівняння проявів діареї не було. Наявності диспептичного синдрому та синдрому запорів пацієнти обох групах у себе не спостерігали.

У групі пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, рівень АЛТ мав тенденцію до зниження на 0,5 % (t = 0,13, p = 0,9) на 10-ту добу терапії, в той час як у групі пацієнтів, які лікувались таблетованою формою мелоксикаму, його рівень збільшився на 13,5 % (t = 1,24, p = 0,24) (рис. 8А, Б). Спостерігалася схожа тенденція до зниження концентрації АСТ у сироватці крові в основній групі на 6 % (t = 0,28, p = 0,23) та до його підвищення на 11,7 % (t = 1,87, p = 0,09) у групі порівняння (рис. 8В, Г).

Проведене лікування не виявило суттєвої різниці між групами лікування Мовіксикамом® ОДТ та таблетованою формою мелоксикаму, за винятком вірогідного зменшення тривалості виконання 3-метрового тесту в групі лікування ОДТ. Разом із цим виявлені вірогідні зміни в обох групах до початку лікування та на 10-ту добу (табл. 3).

Обговорення

Дослідження, проведені на експериментальних моделях та тканинах людини, показують, що мелоксикам є більш потужним інгібітором циклооксигенази (ЦОГ) 2, ніж ЦОГ-1, та має добру переносимість [17]. Його терапевтична ефективність була перевірена на великій кількості пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів, такими як ОА, ревматоїдний артрит та анкілозуючий спондиліт, і серед хворих з гострим болем у спині, болем у плечі [17]. За результатами нашого дослідження, пацієнти основної групи з ОА колінних

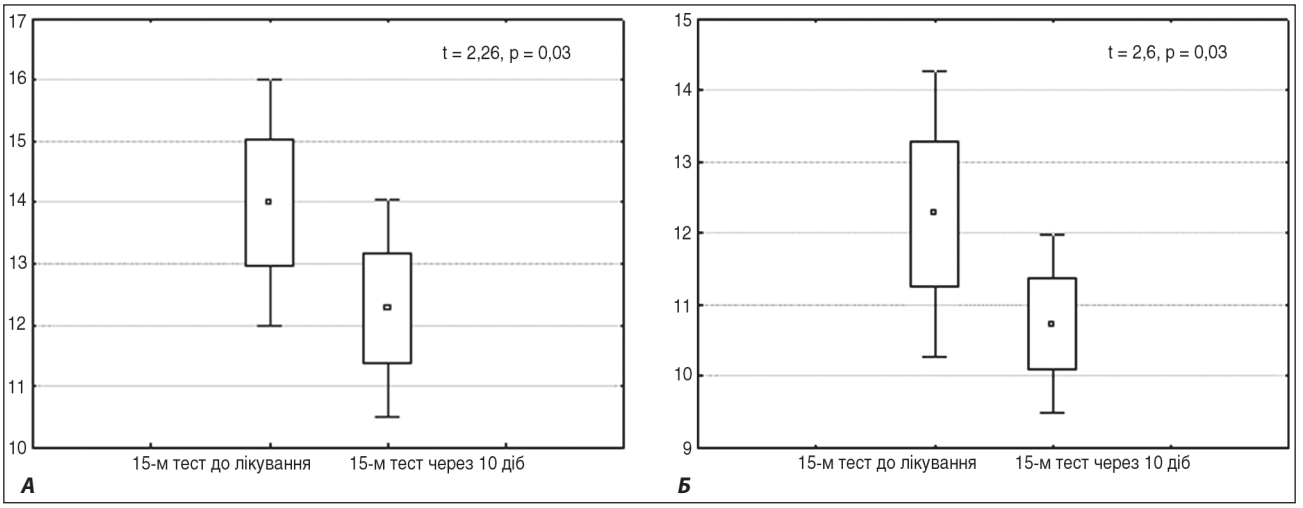


Рисунок 6. Динаміка результатів 15-метрового тесту до лікування та через 10 діб від початку лікування препаратом мелоксикаму

Примітки: А — Мовіксикам® ОДТ; Б — таблетована форма мелоксикаму.

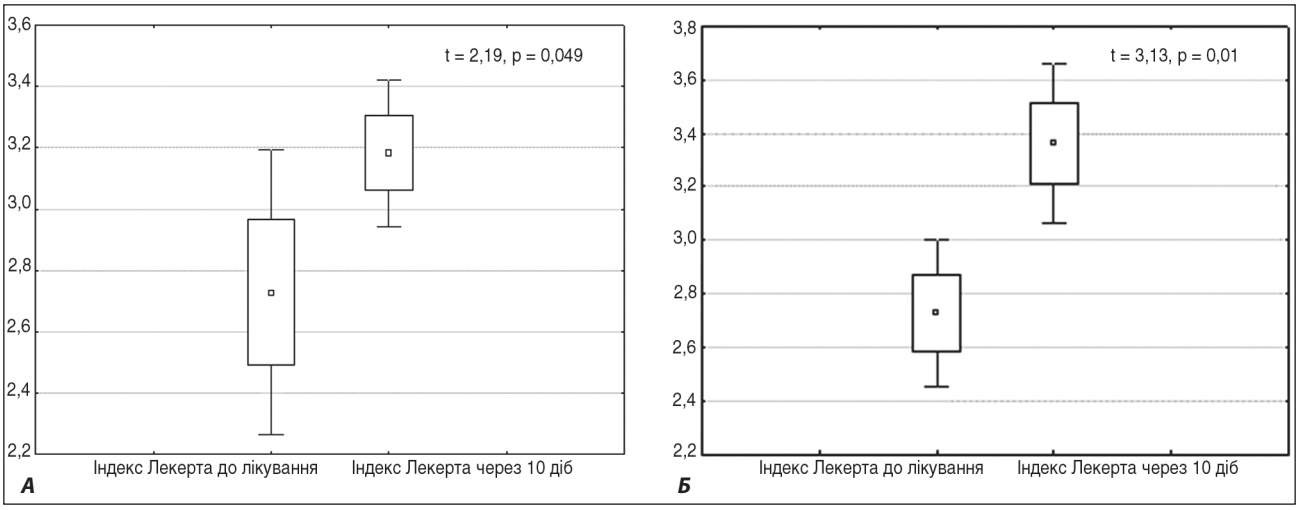


Рисунок 7. Динаміка самопочуття, пов'язаного з ОА колінних суглобів, за індексом Лекерта до лікування та через 10 діб від початку лікування препаратом мелоксикаму

Примітки: А — Мовіксикам® ОДТ; Б — таблетована форма мелоксикаму.

суглобів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, відзначали вірогідне зниження вираженості больового синдрому за даними субшкали болю опитувальника WOMAC (t = 2,7, p = 0,02), зменшення проявів скутості (t = 4,5, p = 0,001) та обмеження повсякденної активності (t = 3,27, p = 0,008). Подібні результати були виявлені у пацієнтів із групи порівняння, які приймали таблетовану форму мелоксикаму, в яких також зменшувались вираженість больового синдрому (t = 4,1, p = 0,002), прояви скутості (t = 2,95, p = 0,01) та обмеження повсякденної активності (t = 6,72, p < 0,00001). Також у пацієнтів відзначалась позитивна динаміка самопочуття, пов'язаного з ОА колінних суглобів, за індексом Лекерта в основній групі (t = 2,19, p = 0,05) та групі порівняння (t = 3,13, p = 0,01). За оцінкою індексу тяжкості ОА колінного суглоба та оцінкою якості життя пацієнтів за шкалою EuroQol-5D виявлена позитивна, проте невірогідна динаміка серед хворих обох груп.

Фармакокінетичні властивості мелоксикаму, що характеризуються тривалим періодом напіввиведення та відсутністю ефекту накопичення, дозволяють приймати препарат один раз на добу, що, у свою чергу, є ще одним фактором, який сприяє підвищенню комплаєнтності. Розчинення та всмоктування препарату, а також настання клінічного ефекту та біодоступності ОДТ можуть бути значно вищими порівняно зі звичайними лікарськими формами [18]. Крім того, не спостерігалося клінічно значущих змін у фармакокінетиці мелоксикаму в пацієнтів літнього віку чи в осіб з незначним порушенням функції нирок або під час одночасного прийому інших ліків, включаючи дигоксин, фуросемід, варфарин або метотрексат.

У нормі водневий показник (pH) слини та ротової порожнини людини, де починається метаболізм Мовіксикаму® ОДТ, має значення 6,2–7,6 [19] а середньодобовий рівень pH у порожньому шлунку становить близько 1,5 [20]. За даними досліджень, розчинення мелоксикаму ОДТ при pH 1,2; 4,0 та 6,8 становило 7,3; 7,8 та 61,8 % відповідно. Під час розчинення 15 мг мелоксикаму ОДТ виявлено дуже швидке вивільнення активного інгредієнта з досягненням розчинення на 98,6 % через 10 хвилин, у той час як розчинення таблетованої

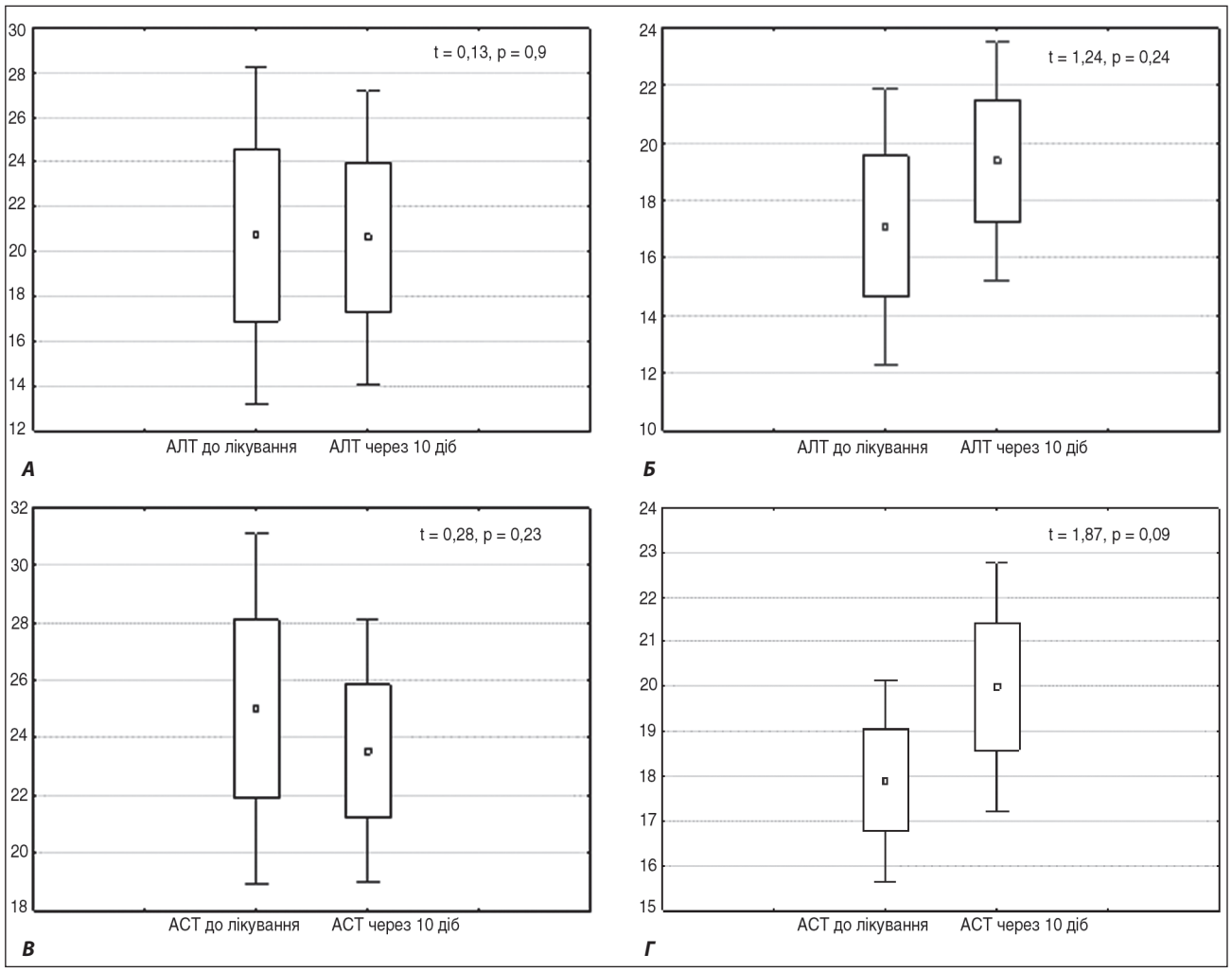


Рисунок 8. Вплив лікування на показники печінкових проб (АЛТ, АСТ)

Примітки: А — динаміка АЛТ у групі лікування препаратом Мовіксикам® ОДТ; Б — динаміка АЛТ у групі лікування таблетованою формою мелоксикаму; В — динаміка АСТ у групі лікування препаратом Мовіксикам® ОДТ; Г — динаміка АСТ у групі лікування таблетованою формою мелоксикаму.

форми мелоксикаму у дозі 15 мг досягає рівня 88,4 % через 15 хвилин. Згідно з рекомендаціями FDA та Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency — AMA) щодо досліджень розчинення та біоеквівалентності, схожість між двома препаратами підтверджується, оскільки обидва вони досягли розчинення понад 85 % протягом 15 хвилин [10].

Контрольовані клінічні випробування та постмаркетингові епідеміологічні дослідження показали як хорошу системну переносимість мелоксикаму, так і меншу частоту побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з частотою, що спостерігається після лікування загальновживаними неселективними НПЗП, такими як диклофенак або піроксикам [17].

У 16 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), в яких взяли участь 22 886 осіб, вивчали ефективність НПЗП, а саме селективних інгібіторів ЦОГ-2. Встановлено, що мелоксикам у дозі від 7,5 до 22,5 мг на добу має еквівалентну ефективність і демонструє чудову переносимість з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з іншими неселективними НПЗП. Повідомлялося про значно меншу кількість клінічних ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ (відносний ризик (ВР) 0,53; 95% диференційний індекс (ДІ) 0,29–0,97) [21].

В ще одному РКД взяли участь 20 374 особи (352 — з гострим люмбаго, 379 — з ревматоїдним артритом і 19 643 — з ОА). У пацієнтів, які застосовували мелоксикам, спостерігалися менше випадків виникнення диспепсії (ВР 0,73; 95% ДІ 0,64–0,84, тест на однорідність p = 0,62), менша кількість кровотеч з ШКТ (ВР 0,52; 95% ДІ 0,28–0,96, тест на гомогенність p = 0,69) та менша частота припинення прийому НПЗП через несприятливі події з ШКТ (ВР 0,59; 95% ДІ 0,52–0,67, тест на однорідність p = 0,09) порівняно з селективними НПЗП, що не є ЦОГ-2 [22].

У нашому дослідженні вираженість симптомів ураження ШКТ в основній групі та групі порівняння була невеликою. У двох пацієнтів основної групи та в п'яти пацієнтів групи порівняння виявлений абдомінальний біль за шкалою GSRS у вигляді незначного дискомфорту. Рефлюкс виявлений у двох пацієнтів, які приймали мелоксикам в таблетованій формі та оцінили його на рівні незначного дискомфорту, в той час як жодний пацієнт, який приймав його в формі препарату Мовіксикам® ОДТ, не мав скарг такого характеру. Лише 1 пацієнт основної групи відзначав у себе наявність діарейного синдрому, що завдавав йому незначного дискомфорту, разом з цим у пацієнтів групи порівняння проявів діареї не було. Диспептичного синдрому та синдрому запорів пацієнти обох груп у себе не спостерігали.

Мелоксикам має переваги перед неселективними НПЗП з точки зору переносимості з боку шлунково-кишкового тракту і, отже, заслуговує на увагу як відповідний кандидат для фармакологічного лікування ОА. Терапевтичний потенціал мелоксикаму за цим показанням вивчався в рандомізованих контрольованих дослідженнях порівняно з плацебо або іншими встановленими НПЗП, відкритих дослідженнях та спостережних когортних дослідженнях. Для більшості досліджень

Таблиця 3. Порівняльна оцінка динаміки показників болю, скутості та повсякденної активності за шкалою WOMAC, результатів функціональних тестів, рівнів АЛТ і АСТ перед початком лікування та через 10 днів лікування препаратами Мовіксикам® ОДТ та таблетованою формою мелоксикаму

Показники	До лікування	Через 10 днів	Динаміка показника, %	*p*
Основна група				
WOMAC, біль	41,1 ± 13,6	29,3 ± 14,5	28,7	0,02
WOMAC, скутість	52,1 ± 14,3	28,5 ± 21,0	45,0	0,001
WOMAC, повсякденна активність	48,4 ± 15,9	32,2 ±16,3	33,5	0,008
Тест «сісти — встати»	16,6 ± 5,3	14,5 ± 4,6	12,6	0,008
15-м тест	14,0 ± 3,4	12,3 ± 3,0	12,1	0,03
3-м тест	12,5 ± 3,8	11,5 ± 4,2	8	0,009
АЛТ	20,7 ± 12,8	20,6 ± 11,1	0,5	0,9
АСТ	25,0 ± 10,3	23,5 ± 7,7	6	0,23
Група порівняння				
WOMAC, біль	42,3 ± 10,5	29,1 ± 13,6	31,3	0,002
WOMAC, скутість	53,1 ± 25,2	39,8 ± 25,1	25,0	0,01
WOMAC, повсякденна активність	47,3 ± 17,4	36,3 ± 19,0	23,3	< 0,0001
Тест «сісти — встати»	19,2 ± 5,5	17,6 ± 4,4	8,0	0,01
15-м тест	12,3 ± 3,4	10,7 ± 2,1	13	0,03
3-м тест	11,5 ± 5,8	11,0 ± 4,7	4,3	0,3
АЛТ	17,1 ± 8,1	19,4 ± 7,0	**+ 13,5**	0,24
АСТ	17,9 ± 3,8	20,0 ± 4,7	**+ 11,7**	0,09

Примітки: група I — пацієнти, які приймали Мовіксикам® ОДТ; група II — пацієнти, які приймали таблетовану форму мелоксикаму; АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; приріст показників в колонці «динаміка показника» виділений знаком «+» та жирним шрифтом.

первинним результатом було зменшення болю при русі та/або у стані спокою, що зазвичай оцінювали за допомогою візуально-аналогової шкали в ураженому суглобі.

Висновки

Мовіксикам® ОДТ (виробництво компанії MoviHealth, Швейцарія) є високобіодоступною формою ЛЗ, що викликає прихильність серед пацієнтів, особливо геронтологічних, завдяки зручності у використанні та швидкому початку дії. Таблетки, що розчиняються у ротовій порожнині, продемонстрували високий профіль безпеки з боку печінки, органів ШКТ та хорошу ефективність за результатами проведених функціональних тестів та анкетування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Rameesa C.K., Drisya M.K. Orodispersible Tablet: A Patient Friendly Dosage Form (a Review). Bali Med. J. 2015. 4. 17. https://doi.org/10.15562/bmj.v4i1.101

2. Iswariya V.T., Babu V.L., Avanapu S.R. Formulation and Evaluation of Oro Dispersive Tablets of Saxagliptin. Int. J. Pharm. Sci Rev. Res. January — Febr 2015. 30(2). 42. 230-234; 30. 230-234.

3. Demyanenko O.S., Krykliva I.O. Justification of the choice of active pharmaceutical ingredients and excipients in organized tablets for the treatment of treatment. In: Proceedings Papers: collection of scientific works. Issue 3. Kharkiv, Ukraine. 2019. 72-74.

4. Richy F., Scarpignato C., Lanas A., Reginster J.Y. Efficacy and safety of piroxicam revisited. A global meta-analysis of randomised clinical trials. Pharmacol. Res. 2009. 60. 254-263. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.03.021

5. Vronska L.V., Demchuk M.B., Hroshovyi T.A. Modern state of creation, production and research of drugs. Pharmatsevtychnyy chasopys. 2014. 3. 105-112.

6. Konapure S.A., Chaudhari P.S., Oswal R.J., Kshirsagar S.S., Antre R.V. Mouth Dissolving Tablets an Innovative Technology. Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol. 2011. 2. 496-503.

7. Shinde A., Yadav V., Gaikwad V., Dange S. Fast Disintegration Drug Delivery System: a Review. Int. J. Pharm. Sci Res. 2013. 4(7). 2548-2561. https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.

8. Akshay Kumar S., Gowda D.V., Sharadha M. The insights on Oro-dispersible tablet. Int. J. Res. Pharm. Sci. 2020. 2743. https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i1

9. Campbell H.T. Patient- vs People-Centred Care: What' s the difference? Heal Stand Organ. 2020. 1-2.

10. Radicioni M., Connolly S., Stroppolo F. et al. Bioequivalence study of a novel orodispersible tablet of meloxicam in a porous matrix after single-dose administration in healthy volunteers. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013. 51. 234-243. https://doi.org/10.5414/CP201781

11. Dey P., Maiti S. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. J. Nat. Sci Biol. Med. 2010. 1. 2-5. https://doi.org/10.4103/0976-9668.71663

12. FDA U Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets. 2008. Fed. Regist 1–3.

13. Зупанець І.В., Рубан О.А., Колісник Т.Є. Сучасний стан розробки таблеток , що розпадаються у ротовій порожнині. 2019. 3. 6-12.

14. Pintu D., Dutta S. Formulation of fast disintegrating tablets. International J. Drug Formul. Res. 2011. 2. 45-51.

15. Menkes C.J. Radiographic criteria for classification of osteoarthritis. J. Rheumatol. 1991. 18. 13-15.

16. Barkhatov I.V. Application of gastroenterological questionnaire gsrs in early diagnosis of chronic abdominal ischemia syndrome. Med. J. Kazan. 2013. 94. 7-9.

17. Del Tacca M., Colucci R., Fornai M., Blandizzi C. Efficacy and tolerability of meloxicam, a COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug: A review. Clin. Drug Investig. 2002. 22. 799-818. https://doi.org/10.2165/00044011-200222120-00001

18. Vishali T., Damodharan N. Orodispersible tablets: A review. Res. J. Pharm. Technol. 2020. 13. 2522-2529. https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00449.7

19. Baliga S., Muglikar S., Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. J. Indian Soc. Periodontol. 2013. 17. 461-465. https://doi.org/10.4103/0972-124X.118317

20. Holzer P. Acid sensing in the gastrointestinal tract. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2007. 292. G699-705. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00517.2006.Acid

21. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., Bryan S., Fry-Smith A., Harris G. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Heal. Technol. Assess. 2020. 2008. 1-278. https://doi.org/10.3310/hta12110

22. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Am. J. Med. 1999. 107. 48-54. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00367-8

Отримано/Received 25.11.2020
Рецензовано/Revised 07.12.2020
Прийнято до друку/Accepted 14.12.2020

Information about authors

Vladyslav Povoroznyuk, Professor, Head of Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-8855-482X

Nataliia Dzerovych, MD, PhD, Leading Research Fellow at the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-4278-972X

Nataliia Zaverukha, Junior Research Fellow at the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-0181-2794

Anna Musiienko, PhD, Junior Research Fellow at the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; http://orcid.org/0000-0002-1672-1991

Tetiana Solonenko, Junior Research Fellow at the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; http://orcid.org/0000-0002-8443-4898

Alla Tkachuk, laboratory assistant of the first category of the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Поворознюк В.В., Дзерович Н.И., Заверуха Н.В., Мусиенко А.С., Ткачук А.А., Солоненко Т.Ю.
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Изучение эффективности и безопасности таблеток мелоксикама, которые диспергируются в ротовой полости (Мовиксикам® ОДТ), у больных с остеоартрозом коленных суставов

Резюме. ***Целью*** исследования было изучение эффективности и безопасности применения препарата Мовиксикам® ОДТ (производства компании MoviHealth, Швейцария) у больных с остеоартрозом (ОА) коленных суставов. ***Материалы и методы.*** В исследовании приняли участие 22 человека в возрасте 50–75 лет с ОА коленных суставов II–III стадии, которые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 11 человек, принимавших Мовиксикам® ОДТ в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки; группа сравнения — 11 человек, которые принимали таблетированную форму мелоксикама (Мовалис) в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Всем пациентам проводили функциональное тестирование, анкетирование (WOMAC, индекс Лекерта) и лабораторное исследование уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы перед началом лечения и на 10-е сутки. ***Результаты.*** На десятый день терапии зарегистрировано достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома согласно субшкалам боли WOMAC на 28,7 % у пациентов, принимавших Мовиксикам® ОДТ (t = 2,7, p = 0,02), и на 31,3 % (t = 4,1, p = 0,002) в группе сравнения, проявлений скованности — на 45,0 % (t = 4,5, p = 0,001) против 25,0 % (t = 2,95, p = 0,01) и ограничения повседневной активности — на 33,5 % (t = 3,27, p = 0,008) против 23,3 % (t = 6,72, p < 0,00001). Установлено достоверное улучшение результатов выполнения 3-метрового теста только в группе пациентов, принимавших Мовиксикам® ОДТ, на 8 % (t = 3,18, p = 0,009). Продолжительность выполнения теста «сесть — встать» в основной группе уменьшилась на 12,6 % (t = 3,27, p = 0,008), в группе сравнения — на 8 % (t = 3,02, p = 0,01). Пациенты обеих групп отметили достоверное улучшение самочувствия, связанного с ОА коленных суставов, по индексу Лекерта: t = 2,19, p = 0,049 и t = 3,13, p = 0,01 соответственно. В группе пациентов, принимавших Мовиксикам® ОДТ, уровень аланинаминотрансферазы имел тенденцию к снижению на 0,5 % (t = 0,13, p = 0,9) на 10-й день терапии, в то время как в группе пациентов, лечившихся таблетированной формой мелоксикама, его уровень увеличился на 13,5 % (t = 1,24, p = 0,24). Наблюдалась похожая тенденция к снижению концентрации аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови в основной группе на 6 % (t = 0,28, p = 0,23) и к ее повышению на 11,7 % (t = 1,87, p = 0,09) в группе сравнения. ***Выводы.*** Мовиксикам® ОДТ — высокобиодоступная форма лекарственного средства, которая вызывает приверженность среди пациентов, особенно гериатрического профиля, благодаря удобству использования и быстрому началу действия. Таблетки, растворяющиеся в ротовой полости, показали высокий профиль безопасности со стороны печении, органов желудочно-кишечного тракта и хорошую эффективность по результатам проведенных функциональных тестов и анкетирования.

Ключевые слова: таблетка, диспергируемая в ротовой полости; остеоартроз коленных суставов; эффективность; безопасность

V.V. Povoroznyuk, N.I. Dzerovych, N.V. Zaverukha, A.S. Musiienko, A.A. Tkachuk, T.Y. Solonenko
D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

Study of orally disintegrating tablet (Movixicam® ODT) efficacy and safety in knee osteoarthritis patients

Abstract. ***Background.*** The perpose was to study the efficacy and safety of Movixicam® ODT (MoviHealth, Switzerland) therapy in patients with knee osteoarthritis (OA). ***Materials and methods.*** The study included 22 persons aged 50–75 years old with knee OA of stages II–III. The main group included 11 persons aged 65.3 ± 7.5 years, who received 7.5 mg of Movixicam® ODT twice a day for 10 days. The comparison group included 11 persons aged 65.82 ± 6.10 years, who took a tablet form of meloxicam (Movalis) at a dose of 7.5 mg 2 times a day for 10 days. At the beginning of the study (before treatment) and on the 10th day, all patients underwent functional tests, questionnaires (WOMAC, Leguesne), and laboratory tests (ALT, AST). ***Results.*** In the Movixicam® ODT group on the 10th day of therapy, there was a significant reduction in the intensity of pain: according to the WOMAC scale, it decreased by 28.7 % (t = 2.7, p = 0.02), compared with 31.3 % (t = 4.1, p = 0.002) in the comparison group; reduction of stiffness — by 45.0 % (t = 4.5, p = 0.001) in main group and by 25.0 % (t = 2.95, p = 0.01) in comparison group; and restriction of the daily activity by 33.5 % (t = 3.27, p = 0.008) and 23.3 % (t = 6.72, p < 0.001) in main group and comparison, respectively. In terms of the functional tests in the main group, there was a significant improvement in the results of the 3-meter test: by 8 % (t = 3.18, p = 0.009) only in the Movixicam® ODT group. The duration of the sit-up test in the group of patients receiving Movixicam ODT decreased by 12.6 % (t = 3.27, p = 0.08), in the comparison group — by 8 % (t = 3.02, p = 0.01). Patients receiving Movixicam ODT and Movalis reported a significant improvement in their well-being associated with the knee OA, according to the Leckert index: t = 2.19, p = 0.049 and t = 3.13, p = 0.01, respectively. In the group of patients receiving Movixicam® ODT, the level of alanine aminotransferase tended to decrease by 0.5 % (t = 0.13, p = 0.9) on the 10th day of therapy, while in the group patients treated with tablet form of meloxicam, its level increased by 13.5 % (t = 1.24, p = 0.24). There was a similar tendency to decrease the concentration of aspartate aminotransferase in the serum in the main group by 6 % (t = 0.28, p = 0.23) and to increase it by 11.7 % (t = 1.87, p = 0.09) in the comparison group. ***Conclusions.*** Movixicam® ODT is a highly bioavailable form of the drug, which is popular among patients, especially geriatric subjects, due to its easy usage and rapid effect. Orally disintegrating tablets showed a high safety profile for the gastrointestinal tract and good efficacy, according to the results of functional tests and analysis of questionnaires.

Keywords: orally disintegrating tablets; knee osteoarthritis; efficiency; safety

УДК 616-022.77-053.89-082:614.2

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1507.10.4.2020.220456

Пузанова О.Г.
ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», г. Киев, Украина

Ревматическая полимиалгия в клинических рекомендациях 2018–2020 годов. Часть I. Группы риска, адъювантная терапия

Резюме. В начале Декады здорового старения стал доступен ряд клинических рекомендаций по ведению ревматических болезней у пожилых. ***Цель*** публикации — характеристика и обсуждение руководства по ревматической полимиалгии Итальянского общества ревматологов (2020) и рекомендаций по применению позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии при васкулитах крупных сосудов и ревматической полимиалгии Европейской ассоциации ядерной медицины, Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации и Американского общества ядерной кардиологии (2018). ***Материалы и методы.*** Содержание, первоисточники и методология разработки руководств изучены с помощью методов информационного анализа и сопоставлены с рекомендациями 2018–2020 гг. по ревматической полимиалгии и гигантоклеточному артериту Европейской антиревматической лиги, Американской коллегии ревматологов, Немецкого, Австрийского, Швейцарского, Британского обществ ревматологов, Европейской федерации головной боли и их первоисточниками. Установлен приоритет консенсусного подхода в разработке современных руководств по ревматической полимиалгии. Особенность методологии создания итальянских рекомендаций состоит в сужении поиска прототипов до двух баз данных доказательной медицины и «серой» литературы и в отборе для адаптации трех руководств, включая разработку обществ ядерной медицины. Актуализированы вопросы ведения пациентов в первичном звене (предложен алгоритм), совместного принятия клинических решений, настороженности в отношении гигантоклеточного артериита. Доказательствами поддержаны лишь начальные дозы глюкокортикоидов как терапии первой линии; допускается альтернирующий режим их снижения. Обоснована неэффективность гидроксихлорохина, не обсуждается прием азатиоприна и средств альтернативной медицины. Следует установить факторы риска развития васкулита, рецидивов, длительного приема глюкокортикоидов и их побочных эффектов. Впервые для выявления васкулита рекомендовано применение позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии. Самой доказанной, сильной, согласованной является рекомендация по адъювантной терапии метотрексатом и отказу от биологических препаратов, наименее согласованной — позиция по направлению к ревматологу. ***Выводы.*** Решение такой актуальной проблемы здравоохранения, как повышение качества медицинской помощи при ревматической полимиалгии, предполагает усовершенствование медицинских стандартов по большинству клинически важных вопросов, выявление пациентов высокого риска, направление их к ревматологам и офтальмологам и рассмотрение преимуществ лечения метотрексатом.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия; гигантоклеточный артериит; осложнения; диагностика; лечение; метотрексат; стандарты; обзор

Введение

Провозгласив 2020—2030 гг. Декадой здорового старения, Всемирная организация здравоохранения призвала национальные системы здравоохранения к формированию глобальной доказательной базы и партнерству, удовлетворению потребности пожилых людей в долгосрочной пациент-центрированной медицинской помощи, прежде всего первичной [1]. Универсальным инструментом повышения ее качества является стандартизация на основе международных клинических рекомендаций.

Воспалительные ревматические заболевания (ВРЗ), поразившие от 2 до 3 % населения разных стран, все чаще диагностируют у пожилых — в гетерогенной и коморбидной группе риска развития сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных болезней и ятрогений [2]. Признавая самым распространенным ВРЗ пожилого возраста ревматическую полимиалгию (РП), международные эксперты отмечают недостаточность фактических данных о заболеваемости и паттернах лечения РП на популяционном уровне [3—6].

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Боль. Суставы. Позвоночник» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Пузанова Ольга Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних и профессиональных болезней. Частное высшее учебное заведение «Киевский медицинский университет», ул. Бориспольская, 2, г. Киев, 02099, Украина; e-mail: vizhankova@gmail.com; контактный тел.: +380-50-383-23-00.
For correspondence: O. Puzanova, MD, PhD, Professor at the Department of internal and occupational diseases. Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Boryspilska st., 2, Kyiv, 02099, Ukraine; e-mail: vizhankova@gmail.com; contact phone: +380-50-383-23-00.
Full list of author information is available at the end of the article.

Источником таких данных являются как клинические исследования (КИ), их обзоры и базы данных, так и реестры пациентов [3, 7].

Оставаясь диагнозом исключения (прежде всего клиническим, основанным на выявлении у лиц старше 50 лет остро возникшей проксимальной мышечной боли и скованности), РП нередко вызывает затруднения у врачей первичного звена. Это связано с отсутствием общепринятых диагностических критериев, слабостью доказательной базы лабораторных диагностических тестов и лечебных вмешательств, высоким риском развития рецидивов и сложностью их прогнозирования, потребностью в длительном (≥ 24 мес.) приеме глюкокортикоидов (ГК) — в 50 % случаев, с вероятностью атипичных проявлений (20 %) и их сопряженностью с разными формами рака, частым сочетанием РП с васкулитом крупных сосудов (20–30 %) [7–11]. Тем не менее семейные врачи направляют к ревматологам менее 50 % больных РП, в то время как в Великобритании — от 17 до 44 % [11–12].

В разных странах распространенность РП среди лиц старше 50 лет составляет 6–8,5 ‰ [3, 13]. Уровень заболеваемости находится в пределах от 30 до 113 на 100 тыс. лиц этого возраста: в Дании — 40, США (Миннесота) — 50, Великобритании — 96, Норвегии — 112 [3, 11, 13]. Пик заболеваемости приходится на возраст 75 лет, распространенность продолжает расти до 90 лет; болезнь чаще встречается в Северной Европе, среди женщин (70–75 % случаев), представителей европеоидной расы и выходцев из Скандинавии [10, 11].

Именно гигантоклеточный артериит (ГКА), опасный развитием необратимой слепоты и аортальных осложнений, является важнейшей клинической ассоциацией РП. Новые факты, полученные в 2016–2018 гг. в США и Японии, позволили предположить связь собственно РП с воспалительными заболеваниями глаз — на основании изучения десяти случаев склерита и увеита, возникших в дебюте, при рецидиве РП либо в ходе снижения доз ГК [14, 15]. Результаты КИ, проведенных в Великобритании, оказались противоречивы в отношении РП как фактора кардиоваскулярного риска [16, 17], показали возможную триггерную роль применения адъювантных вакцин против гриппа [18] и отсутствие связи развития РП с социально-экономическим статусом пациентов [19].

Тенденцией последних лет является более частое выявление случаев РП в южных странах и регионах [3, 20]. В 2005 г. распространенность РП среди взрослого населения Италии составляла 3,7 ‰ [21]. Если 30 лет назад заболеваемость в средиземноморской популяции оценивали в 12,7 на 100 тыс. лиц старше 50 лет [20], то сегодня этот показатель достиг 27,4 — по данным моноцентрового КИ, проведенного в 2014–2016 гг. с использованием предварительных классификационных критериев Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) 2012 г. [22]. Последние включают результаты ультразвукового исследования (УЗИ) плечевого и тазового пояса, такие как выявление субдельтовидного бурсита, теносиновита двуглавой мышцы плеча, синовита плечевого и/или тазобедренного сустава и/или вертельного бурсита. Известно, что их применение повысило точность диагностики РП [23] и нашло отражение в рекомендациях EULAR/ACR 2015 г. по ведению пациентов с этим заболеванием [24], но в связи с большими колебаниями показателей чувствительности и специфичности не стало общепринятым [11]. Именно данные, полученные в итальянской ревматологической клинике [25], доказали лучшую дискриминационную способность разработки EULAR/ACR 2012 г. по сравнению с ранее предложенными диагностическими и классификационными критериями РП [8].

Дальнейшее совершенствование диагностики РП было связано с изданием в 2018 г. рекомендаций EULAR по использованию визуализирующих методов при васкулитах крупных сосудов [26] и рекомендаций Европейской ассоциации ядерной медицины и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации, одобренных Американским обществом ядерной кардиологии (EANM/SNMMI/PIG/ASNC), по применению позитронно-эмиссионной томографии с фтордеоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) в сочетании с компьютерной томографией-ангиографией (КТ(А)) при васкулитах крупных сосудов и РП [27]. Тогда же опубликовано руководство Немецкого, Австрийского и Швейцарского ревматологических обществ (DGRh/ÖGR/SGR) [28], разработанное для преодоления различий в подходах к ведению РП в этих странах на основе адаптации рекомендаций EULAR/ACR (2015), изучения их первоисточников и 2,6 тыс. новых доказательств, полученных в 2014–2016 гг. Информационный анализ показал, что более 2/3 рекомендаций DGRh/ÖGR/SGR базировалось на мнении экспертов, и подтвердил важность усиления доказательной базы различных аспектов ведения РП [29].

Руководство Итальянского ревматологического общества по ведению РП

С учетом демографических тенденций и распространенности РП в Италии, наличия вышеуказанных международных руководств 2015–2018 гг., отсутствия национального медицинского стандарта и необходимости повышения качества медицинской помощи пожилым людям с синдромом полимиалгии [11] в 2020 г. в стране впервые создано клинико-практическое руководство (КПР) Итальянского ревматологического общества (SIR) по ведению пациентов с диагнозом РП. Его целевой аудиторией названы ревматологи, врачи общей практики, терапевты, гериатры, физиотерапевты, реабилитологи и другие специалисты здравоохранения, причастные к ведению больных РП в первичном звене, стационарах и учреждениях социальной защиты, лица, ответственные за разработку отраслевой политики, и пациенты; целевой популяцией — пациенты в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом РП, установленным врачом [30].

Говоря о дифференциальной диагностике РП (круг которого включает ревматоидный артрит (РА) с позд-

ним дебютом, ГКА, болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция, ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком, инфекции и злокачественные опухоли), авторы итальянского руководства отвели особую роль исключению ГКА, т.е. целенаправленному выявлению «недавно возникшей головной боли, внезапных нарушений зрения, боли в челюсти при жевании, болезненности или снижения пульсации височных артерий» у всех больных РП [31]. Это положение развито ими в рекомендации по применению ФДГ-ПЭТ/КТ(А) как диагностического теста, позволяющего выявлять васкулит крупных сосудов при РП с высокой точностью [30].

Методология создания руководства SIR 2020 г. предусматривала поиск прежде всего вторичных доказательств на основе подхода PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) и отбор КПР в двух компьютерных базах данных доказательной медицины (КБД ДМ) — Medline и Embase, а также в «серой» литературе — с помощью инструмента AGREE II [32]. На этапе формирования ключевых клинических вопросов был использован принцип PIPOH (Population, Interventions, Professionals, Outcomes, Health Settings). Обобщение, ранжировку и адаптацию найденных доказательств к потребностям и контексту здравоохранения Италии провели в соответствии с руководством ADAPTE [33]. В Medline и Embase было найдено 185 документов, опубликованных в период с января 2009 по январь 2019 г., и в результате контент-анализа названий, резюме и полных текстов из них отобрали 14, тогда как из «серой» литературы — два КПР (т.е. существенно меньше, чем при создании руководства DGRh/ÖGR/SGR 2018 г.). «Серыми» источниками информации считали репозитории ревматологических научных обществ и других справочных центров, содержащиеся в КБД ДМ TRIP и базе данных британского Национального института здоровья и наилучшей клинической практики (NICE), а также перекрестные ссылки и результаты поиска в Google Scholar [30]. Большинство отобранных документов (13 из 16) в ходе разработки итальянского КПР не учитывали — как «не оказавшиеся КПР или консенсусами», дубликаты, публикации не на английском, итальянском или немецком языке, разработки низкого качества либо не соответствующие ключевым клиническим вопросам и срокам поиска. Среди них оказались Бразильские национальные рекомендации (2009), КПР Британского общества ревматологов и Британского общества специалистов здравоохранения (2010), NICE (2013), Голландской коллегии врачей общей практики (2010) и ряд разработок EULAR/ACR 2014–2018 гг.

Оставшиеся три документа — руководства EULAR/ACR (2015) [26], DGRh/ÖGR/SGR (2018) [28] и EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) [27] — были одобрены двумя независимыми экспертами как прототипы первого итальянского КПР. Путем объединения их основных положений и доказательных баз были разработаны девять рекомендаций — в соответствии с поставленными ключевыми вопросами о значимости клинической оценки, лабораторных и визуализирующих тестов до начала лечения, о критериях направления пациента первичного звена к врачу-специалисту, эффектах препаратов и режимов терапии 1-й линии, видах и времени перехода к терапии 2-й линии, эффектах нефармакологических вмешательств, а также о роли мониторинга в оценке ремиссий и рецидивов РП. Категории доказательств (уровни) и рекомендаций (сила) устанавливали в соответствии с подходом Оксфордского центра ДМ (табл. 1) [34]. Внешнее оценивание разработки и обсуждение ее внедрения в систему здравоохранения Италии провела мультидисциплинарная группа заинтересованных сторон (стейкхолдеров), в состав которой вошли 22 врача (18 ревматологов, врач общей практики, терапевт, гериатр и реабилитолог), два специалиста по организации здравоохранения и представитель организации пациентов [30].

Таблица 1. Градация доказательств и рекомендаций, предложенная Оксфордским центром доказательной медицины [34]

Доказательства	
Уровень	**Источник**
1	Метаанализ РКИ или по меньшей мере одно РКИ
2	По меньшей мере одно нерандомизированное КИ или одно когортное КИ
3	По меньшей мере одно КИ типа «случай — контроль»
4	Серия случаев или КИ типа «случай — контроль» или когортные
5	Сообщения комиссии экспертов или мнения и/или клинический опыт авторитетных руководителей
Рекомендации	
Сила	**Источник**
A	Последовательные результаты исследований 1-го уровня
B	Последовательные результаты исследований 2-го или 3-го уровня или экстраполяции* исследований 1-го уровня
C	Доказательства 4-го уровня или экстраполяции* КИ 2-го или 3-го уровня
D	Доказательства 5-го уровня или непоследовательные результаты или незаконченные исследования любого уровня

Примечания: КИ — контролируемое исследование; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; * — использование данных в ситуации, которая потенциально имеет клинически важные различия с ситуацией в исходном исследовании.

Окончательные формулировки рекомендаций SIR (2020) представлены в табл. 2, каждая — с указанием уровня доказательной базы, силы рекомендации и уровня согласия стейкхолдеров, определенного по 10-балльной шкале от 1 до 10 «в результате общей дискуссии на основе доказательств и клинического опыта» [30].

Как видно из табл. 2, четыре рекомендации SIR посвящены клинической оценке пациентов (1–4), столько же — лечению (5–8), одна — мониторингу (9). Большинство их (7 из 9; 77,8 %) основано на мнении экспертов и поэтому имеют самый низкий, 5-й уровень доказательности — это рекомендации № 1, 2, 4, 8, 9, частично 3 и 6.

Доказательную базу 1-й категории (т.е. самую сильную) имеет рекомендация № 7, посвященная терапии 2-й линии, т.е. добавлению метотрексата и неприменению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Сравнительный анализ с КПР DGRh/ÖGR/SGR показал отсутствие различий по наивысшему уровню доказательности для этой рекомендации. Лишь по ее формулировке достигнуто максимальное согласие итальянских стейкхолдеров — в отличие от немецкоязычного руководства, в котором такая согласованность отмечалась по четырем позициям: срочное начало приема ГК, индивидуальный подбор доз и длительности терапии, отказ от применения иФНО и невозможность дать рекомендации по другим ГИБП.

Одним нерандомизированным или когортным КИ, т.е. доказательствами 2-го уровня, подтверждены две итальянские рекомендации — № 3 (в части высокой диагностической точности ФДГ-ПЭТ/КТ(А)) и № 6 (в части индивидуального определения начальных доз ГК в пределах 12,5–25 мг/сут по преднизолону). В немецкоязычном руководстве 2018 г. указанный диагностический тест не рассматривается, а минимальная начальная рекомендованная доза ГК составляет 15 мг/сут.

Что касается терапии 1-й линии, то итальянская рекомендация № 5 по применению ГК вместо НПВС и

Таблица 2. Рекомендации Итальянского ревматологического общества (2020) по ведению пациентов с ревматической полимиалгией, основанные на доказательствах и соглашении стейкхолдеров [30]

№	Рекомендация	LoE	SoR	LoA, медиана (IQR)
1	2	3	4	5
1	**Клиническая оценка**			
	При наличии достаточных клинических данных для подтверждения диагноза РП следует применять безопасный подход с исключением РП-подобных и ассоциированных заболеваний — невоспалительных, воспалительных (таких как ГКА и РА), лекарственно-индуцированных, эндокринных, инфекционных, злокачественных. При ведении пациента с РП следует учитывать следующее: — наличие АГ, СД, ССЗ, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, пептической язвы, остеопороза и недавних переломов, катаракты, глаукомы и ФР ее развития, хронических или рецидивирующих инфекций; — сопутствующую терапию НПВС и подобными им лекарственными средствами и ФР развития ПЭ ГК. Роль ФР развития рецидивов/потребности в длительной терапии еще не ясна. К исходным факторам, которые, по данным исследований, связаны с большей частотой рецидивов и/или длительной терапией, относят женский пол, СОЭ > 40 мм/ч и наличие периферического артрита	5	D	9 (7,75; 10)
2	**Оценка лабораторных тестов**			
	У каждого пациента с РП до назначения лечения следует определить ряд показателей — для исключения РП-подобных заболеваний и мониторинга терапии: СРБ и/или СОЭ, РФ, АЦЦП, содержание форменных элементов крови, уровень глюкозы и креатинина в крови, функциональные пробы печени, костные пробы (включая кальций и ЩФ), общий анализ мочи. Возможные дополнительные исследования — определение белковых фракций, ТТГ и креатинкиназы	5	D	9 (8; 9,25)
3	**Дополнительные исследования**			
	На усмотрение врача* возможно проведение таких дополнительных исследований, как рентгенография ОГК, УЗИ ОБП и денситометрия. Высокой диагностической точностью при РП характеризуется ФДГ-ПЭТ/КТ(А)**, но клиническая значимость результатов этого теста при ведении больных РП еще не определена и должна рассматриваться в специализированных центрах	5*, 2**	D*, B**	9 (7,75; 9,25)
4	**Направление к врачу-специалисту**			
	Следует направлять к специалисту пациента с атипичными проявлениями РП (периферический артрит, системные признаки, низкий уровень маркеров воспаления, возраст до 60 лет), а также имеющимися в настоящий момент или в анамнезе ФР развития ПЭ ГК, рефрактерности к ГК, рецидива и/или длительного лечения РП	5	D	8,5 (7,5; 9,25)
5	**Терапия 1-й линии**			
	У пациентов с РП рекомендовано применение ГК вместо НПВС, за исключением возможных краткосрочных назначений НПВС и/или анальгетиков по поводу боли, связанной с другими заболеваниями	4	C	9 (8; 10)

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
6	**Дозировка и способ применения препаратов 1-й линии**			
	ГК-терапию следует начинать сразу после установления диагноза РП*. Начальная доза ГК должна быть определена индивидуально и эквивалентна минимальной эффективной дозе преднизолона 12,5–25 мг/сут. Применение больших доз в указанных рамках возможно при высоком риске развития рецидивов и низком риске развития ПЭ, тогда как у лиц с сопутствующими болезнями (СД, остеопорозом, глаукомой и т.д.) и другими ФР развития ПЭ ГК предпочтительны меньшие дозы. Дозы ≤ 7,5 и > 30 мг/сут не рекомендованы**. Режим снижения доз следует подбирать индивидуально на основе мониторинга активности болезни, лабораторных маркеров и ПЭ. Целью начального титрования является достижение дозы 10 мг/сут за 4–8 нед. При развитии рецидива дозу ГК следует повысить до той, которая ему предшествовала, и снижать ее постепенно (в течение 4–8 нед.) до той, на которой развился рецидив. При достижении ремиссии дозу преднизолона следует снижать на 1 мг в неделю в течение 4 нед. (или путем снижения на 1,25 мг в альтернирующем режиме 10/7,5 мг через день) до отмены, если ремиссия сохраняется*. Однократный прием суточной дозы ГК внутрь следует предпочитать ее приему за несколько раз*. Длительность ГК-терапии РП следует индивидуализировать и сократить до достижения адекватного эффекта*	5*, 2**	D*, B**	9 (9; 10)
7	**Терапия 2-й линии**			
	Раннее добавление МТ к ГК следует рассматривать при высоком риске развития рецидивов РП и/или потребности в длительной терапии, а также при наличии ФР развития ПЭ ГК, в т.ч. сопутствующих заболеваний или лечения. В ходе дальнейшего мониторинга также возможно рассмотреть назначение МТ при развитии рецидива РП или ГК-зависимых ПЭ. В клинических исследованиях МТ применяют внутрь в дозе 7,5–10 мг/нед. Использование иФНО для лечения РП не рекомендовано. Рекомендации относительно других средств биологической терапии, включая ингибиторы интерлейкина-6, не могут быть даны	1	A	10 (9,75; 10)
8	**Немедикаментозные вмешательства**			
	Следует рассмотреть назначение индивидуальных программ физических упражнений с целью поддержания мышечной массы и функции и снижения риска падений, особенно для лиц пожилого возраста, длительно получающих ГК, а также «хрупких» пациентов	5	D	9,5 (8,5; 10)
9	**Цель лечения и наблюдения**			
	Лечение РП следует направить на обеспечение наилучшей помощи, основанной на совместных решениях пациента и лечащего врача. Планы ведения РП должны быть индивидуализированы. При выборе начальных доз ГК и их последующем титровании следует учитывать планы и предпочтения пациентов. Им должна быть доступна информация о РП, ее лечении, предикторах течения и сопутствующих болезнях, а также рекомендации в отношении программ физических упражнений. Каждый больной РП, получающий помощь в первичном или вторичном звене, подлежит мониторингу с оценкой ПЭ ГК и ФР их развития, сопутствующих болезней и терапии; рецидивов/длительной терапии и ФР их развития. Визиты к врачу следует планировать каждые 4–8 нед. на 1-м году лечения и 1 раз в 8–12 нед. — на 2-м, а также при развитии рецидива, снижении дозы и отмене ГК. Важно предоставить пациенту возможность быстрого и прямого доступа к получению совета врача или другого компетентного медработника в случае появления признаков обострения болезни или развития ПЭ лечения	5	D	9,5 (8,75; 10)

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; иФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли; МТ — метотрексат; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ОБП — органы брюшной полости; ОГК — органы грудной клетки; ПЭ — побочный эффект; РФ — ревматоидный фактор; СД — сахарный диабет; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ТТГ — тиреотропный гормон; ФР — фактор риска; ЩФ — щелочная фосфатаза; LoE — уровень доказательств; SoR — сила рекомендации; LoA — уровень согласия стейкхолдеров; IQR — межквартильный диапазон.

анальгетиков основана на доказательствах 4-го уровня (серии случаев, КИ типа «случай — контроль» и когортные), а в немецкоязычном руководстве ее подтверждает только мнение экспертов. Мнением экспертов обоснована и итальянская рекомендация начинать ГК-терапию сразу после установления диагноза РП.

Заслуживает внимания тот факт, что самый низкий уровень согласия итальянских стейкхолдеров (8,5 балла) был достигнут по вопросу направления пациента с РП к ревматологу (рекомендация № 4). В руководстве DGRh/ÖGR/SGR подобный уровень согласия (8,36 балла) указан для рекомендации по раннему применению МТ.

Итак, самой доказанной, сильной и согласованной в обсуждаемом итальянском КПР явилась рекомендация по терапии РП 2-й линии с помощью МТ (и отказа от ГИБП) — притом что рекомендация по направле-

нию пациента с РП к ревматологу оказалась наименее согласованной. Несколько худшими доказательствами обоснованы стартовые дозы ГК, а также применение теста ФДГ-ПЭТ/КТ(А) для выявления васкулита у больных РП в специализированных медицинских учреждениях, что впервые регламентировано данным медико-технологическим документом.

Прототипами рассмотренных рекомендаций КПР SIR (2020) стали соответствующие положения руководств EULAR/ACR (2015) [24] и DGRh/ÖGR/SGR (2018) [28], а при разработке рекомендации по дополнительным диагностическим тестам (№ 3) было учтено КПР обществ ядерной медицины EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) [27].

Сравнительный анализ с КПР-прототипами позволил установить отличия по форме: к примеру, КПР DGRh/ÖGR/SGR содержит общие принципы, касающиеся: 1) определения РП как диагноза исключения; 2) определения факторов риска неблагоприятного прогноза и обследований, которые должны предшествовать терапии; 3) критериев, определяющих ведение пациента ревматологом; 4) принятия клинических решений совместно с пациентом; 5) кратности и содержания повторных визитов к врачу [28].

Что касается содержания, то следует отметить соответствие рекомендаций № 1 и 2 итальянского руководства принципам А и В руководства для немецкоязычных стран Европы. Однако перечень диагностических тестов в последнем документе обширнее и включает определение уровня в крови витамина D, антинуклеарных и антинейтрофильных цитоплазматических антител, серологические тесты диагностики туберкулеза, рентгенографию органов грудной клетки, сонографию органов брюшной полости и денситометрию [28]. В итальянском КПР эти исследования отнесены к «дополнительным, проводимым на усмотрение врача» в рекомендации № 3; она же впервые указывает на возможность назначения ФДГ-ПЭТ/КТ(А), но не врачами первичного звена [30]. Важно отметить единство позиций европейских ревматологических обществ об отсутствии «общей или специальной рекомендации по выявлению опухолей при РП, отличной от общепринятых положений по онкоскринингу в соответствующих возрастных группах» [28]. Указанные дополнительные диагностические тесты могут быть назначены при наличии клинических признаков или симптомов, указывающих на другие возможные диагнозы, причем «серологические тесты — преимущественно в специализированных медицинских учреждениях, а денситометрия — в контексте проводимого лечения» [30].

Показания к направлению больного РП к ревматологу отражены в рекомендации № 4 итальянского руководства и в целом совпадают с принципом С руководства для немецкоязычных стран [28, 29]. Это возраст до 60 лет и атипичные проявления РП (периферический артрит, системные признаки, низкий уровень маркеров воспаления), а также выявление ряда ФР в анамнезе или статусе пациента: ФР развития ПЭ ГК (диабета, остеопороза, глаукомы и т.д.), ФР рефрактерности к ГК, ФР развития рецидива болезни (женский пол, СОЭ > 40 мм/ч, периферический артрит) и ФР длительной терапии. В указанных ситуациях, как и при подозрении на ГКА, консультация ревматолога необходима для верификации диагноза и определения тактики лечения: повышенный риск развития рецидивов РП требует либо повышения доз ГК, либо добавления метотрексата к меньшим дозам ГК (в рамках 12,5–25 мг/сут) — как стероидсберегающего средства.

Следующая, 5-я рекомендация итальянского руководства посвящена отказу от НПВС и/или анальгетиков как средств терапии 1-й линии. На этом этапе DGRh/ÖGR/SGR принципиально рекомендуют вовлекать в процесс принятия решений пациентов: «Следует стремиться к оказанию наилучшей медицинской помощи на основе совместных решений пациента и врача, что предполагает адекватное информирование о последствиях РП и ее лечения» [28]. В итальянском КПР данный подход отнесен к «целям лечения и наблюдения» и отражен в рекомендации № 9 (табл. 2) [30].

Сопоставив рекомендации № 4 и 6, отметим, что назначение при РП бóльших доз ГК (максимально 30 мг/сут) или меньших (но > 7,5 мг/сут) может быть осуществлено только ревматологом, поскольку приведенные в них показания совпадают. В отличие от немецкоязычного прототипа, в итальянском КПР допускаются более низкие стартовые дозы ГК и альтернирующий режим снижения доз [28, 30].

Результаты информационного анализа подтверждают, что ГК последовательно признаются средствами 1-й линии терапии РП. В 2015 г. EULAR/ACR рекомендовали их клиническое применение при этой болезни, начиная с дозы 12,5–25 мг/сут по преднизолону, что в дальнейшем отразилось в руководстве DGRh/ÖGR/SGR 2018 г. (с указанием на редкость применения в Германии, Австрии и Швейцарии стартовой дозы 12,5 мг/сут) и обсуждаемом итальянском КПР 2020 г. В обоих документах указана возможность внутримышечного применения метилпреднизолона в начальной дозе 120 мг каждые 3 нед. «как альтернативы приему внутрь на усмотрение лечащего врача» с учетом результатов двойного слепого КИ 20-летней давности. Однако в Италии редко используют этот подход, как и разделение суточной дозы ГК на несколько приемов (что бывает эффективным в случаях возникновения ночных болей при снижении дозы преднизолона < 5 мг/сут) [30].

Тем не менее доказательная база режимов приема и режимов титрования доз ГК, длительности применения ГК при РП и даже их стартовых доз остается слабой, что подтвердил систематический обзор A.M. Campbell и соавт. (2020). Поиск первоисточников был проведен в таких КБД ДМ, как Cochrane Library, Medline, Embase, WoS, Scopus, Global Index Medicus, International Pharmaceutical Abstracts и веб-сайт ACR, а также в «серой» литературе и завершен в июне 2018 г. В обзор включали сравнительные КИ разных режимов титрования ГК, применяемых при ревматических болезнях в дозах от 7,5 до 100 мг/сут по преднизолону в

течение ≥ 10 дней, в которых учитывался хотя бы один параметр ПЭ. Этим критериям соответствовали два КИ, проведенные у пациентов с ГКА и РП соответственно, причем лечение РП метилпреднизолоном или преднизолоном позволило достичь ремиссии на 26-й нед. в 100 и 89 % случаев. Связи развития ПЭ (таких как нарушения сна и толерантности к глюкозе, инфекции и переломы) со стратегиями снижения доз ГК не было установлено. Вывод обзора состоял в отсутствии наилучших доказательств в пользу какого-либо режима снижения доз ГК и необходимости полагаться при разработке рекомендаций на мнение экспертов, малые серии случаев и принцип trial-and-error [35].

Важным практическим вопросом, связанным с перспективами применения адъювантных стероидсберегающих средств, остается установление ФР потребности в длительной ГК-терапии, которая характерна для больных РП [3] и повышает риск развития неблагоприятных исходов болезни у пожилых людей. В частности, ряд первичных КИ и их обзоров позволил выявить тенденцию к повышению риска развития диабета и остеопороза при повышении кумулятивной дозы преднизолона [36]. В других работах самым значимым ПЭ ГК-терапии названо развитие катаракты [5].

Потребность больных РП в длительной ГК-терапии подтверждена R.J. Partington и соавт. (2018), которые «впервые в популяционном исследовании» изучили данные 42 тыс. пациентов с этим диагнозом, установленным в 1990–2016 гг., получавших преднизолон непрерывно в течение 15,8 мес. (от 7,9 до 31,2). Материалом исследования послужила британская база данных реестров КИ Clinical Practice Research Datalink [3]. Ранее в Великобритании L. Fardet и соавт. выявили увеличение доли больных РП/ГКА, длительно принимавших преднизолон, в общей структуре — с 57,6 до 66,5 % за период 1989–2009 гг. При этом по состоянию на 1985 г. в 40 % случаев ГК-терапия длилась более 4 лет [4]. В настоящее время по меньшей мере 25 % пациентов получают ГК более 3 лет в Германии [37] и более 4 лет в Великобритании [3], что показали результаты изучения национальных реестров. Примечательно, что рекомендуемые EULAR/ACR дозы ГК в большинстве случаев соблюдаются — в 75 и 92 % в Великобритании [3] и Франции [6] соответственно.

В США, по данным I. Shbeeb и соавт. (2018), в 2000–2015 гг. средняя длительность ГК-терапии до полной отмены при РП составляла 5,95 года, и лишь 19 % пациентов прекращали ее к концу 1-го года заболевания, 37 % — к концу 2-го, 50 % — к концу 5-го. Через 10 лет после дебюта РП полностью отменяли ГК 58 % пациентов [5].

В Италии, по данным A. Giollo и соавт. (2019), 60 % больных РП продолжают прием преднизолона более 2 лет. Несмотря на достижение ремиссии и отмену ГК, через 20 мес. (от 14 до 27) 39 % пациентов возобновляют лечение из-за развития рецидива РП [38].

Говоря о рецидивах РП, американские ученые отмечают их наибольшую частоту на 1-м году лечения [5], что ставит вопросы об адекватности применяемых доз ГК, назначении адъювантной терапии и выявлении ФР этих исходов.

Таким образом, целый ряд факторов предопределяет значимость адъювантной терапии при РП. В исследованиях, проведенных в Германии, Италии и Южной Корее, выявлена связь добавления ряда лекарственных средств как с длительностью приема ГК, так и с развитием рецидивов болезни.

Изучив данные немецкого национального реестра пациентов и рассчитав показатели отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), K. Albrecht и соавт. (2018) установили ряд исходных ФР потребности больных РП в длительной ГК-терапии. Ими оказались прием МТ (ОШ = 2,03; 95% ДИ 1,27–3,24), доза преднизолона > 10 мг/сут (1,65; 1,07–2,55), женский пол (1,63; 1,09–2,43) и высокая активность болезни (1,12; 1,02–1,23). Лучшим предиктором потребности в длительном приеме ГК была определена неконтролируемая активность болезни на 1-м году, но, как видим, раннее добавление МТ ассоциировалось с двукратным повышением риска длительной ГК-терапии. Более трех лет преднизолон принимали 256 из 1858 (13,8 %) пациентов с РП, ГКА и РП/ГКА. За это время у них возросла частота встречаемости остеопороза, но не диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. По данным реестра, МТ получали всего 19 % больных РП; в первые 6 мес. заболевания РП средняя суточная доза ГК составила 12,5 мг, а средней суточной дозы ≤ 5 мг эти пациенты достигали за 13–18 мес. [37].

Результаты ретроспективного анализа данных 385 больных РП, проведенного в Италии A. Giollo и соавт. (2019), свидетельствуют о «частой необходимости длительного приема ГК» при этой болезни и о возможном протективном эффекте адъювантной терапии аминобисфосфонатами: их применяли у 60 % пациентов, что ассоциировалось с отменой ГК независимо от возраста, начальной дозы преднизолона и наличия остеопороза (коэффициент риска hazard ratio 0,66; 95% ДИ 0,50–0,88) [38].

В связи с этим обратимся к самой сильной и согласованной рекомендации № 7 итальянского КПР 2020 г., посвященной терапии РП 2-й линии — добавлению МТ и неприменению других болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП). В ней указано на отсутствие доказательной базы эффектов использования при РП «других небиологических БМАРП, исключая гидроксихлорохин». Последний оказался неэффективен для профилактики рецидивов по результатам ретроспективного анализа данных 78 пациентов, получавших лечение РП в специализированных медицинских учреждениях в Южной Корее. По данным J.H. Lee и соавт. (2013) [39], рецидивы РП развивались почти у половины больных (46,1 %), причем на 1-м году — у 38,4 %, обычно через полгода после установления диагноза. В унисон с данными, приведенными выше [5, 37], рецидивы РП возникали преимущественно у женщин (88,9 %) и на фоне бóльшей кумулятивной дозы ГК; сильными предикторами их развития оказались активность болезни (исходный

уровень СРБ в крови ≥ 2,5 мг/дл (ОШ = 6,296) и применение гидроксихлорохина (ОШ = 6,798). Влияния начальной дозы ГК и скорости ее снижения не было установлено [39].

Как видим, в исследованиях данных реестра немецких пациентов и когорты корейских пациентов [37, 39] адъювантная терапия МТ или гидроксихлорохином ассоциировалась с двукратным и более чем шестикратным повышением риска неблагоприятных исходов. Однако их самым сильным предиктором была названа активность РП *per se*.

По состоянию на 2020 г. Итальянское ревматологическое общество отмечает «неопределенность роли ФР развития рецидивов и потребности в длительной терапии РП» [30]. По данным японских исследователей K. Hattori и соавт. (2020), предиктором достижения ремиссии и полной отмены ГК к 30-й нед. лечения РП (и, соответственно, более низкой кумулятивной дозы ГК) является нормализация содержания СРБ в крови в течение 30 дней после начала приема преднизолона [40].

Сравнительный анализ показал, что возможность лечения азатиоприном в итальянском КПР 2020 г. не упоминается [30], в отличие от прототипа — руководства DGRh/ÖGR/SGR (2018) для немецкоязычных европейских стран [28].

Возможность ведения больных РП в первичном звене обсуждается в итальянском КПР 2020 г. в унисон с другими международными рекомендациями и допускается для большинства пациентов — при условии быстрого и полного ответа симптомов на ГК, отсутствия атипичных проявлений, ФР потребности в длительной ГК-терапии и рецидивов, «что также бывает часто» [30]. Но уже на 1-м году лечения консультация ревматолога необходима от 40 [41] до 60 % пациентов [5]. В отсутствие «точных рекомендаций» по показаниям к назначению МТ, его оптимальным дозам и длительности приема МТ обычно применяют в дозе 7,5–10 мг/нед [41] — как в большинстве КИ [30].

Подчеркнем, что раннее назначение МТ после исключения паранеопластического характера синдрома полимиалгии, подтверждения диагноза РП и особенно при РА-подобном фенотипе болезни настойчиво рекомендуется для достижения ремиссии РП и ГК-сберегающего эффекта (включая снижение риска развития низкоэнергетических переломов) по итогам двух открытых ретроспективных исследований, проведенных в Италии в последние годы [41, 42].

Так, исследование L. Quartuccio и соавт. (2018) было посвящено «выявлению подгруппы больных РП с наилучшими результатами применения МТ» [41]. В него включили 100 пациентов, получавших МТ по поводу либо развития рецидива на фоне снижения дозы ГК (что отмечали в 54 % случаев), либо непрерывного приема ГК ≥ 24 мес., либо потребности в приеме ГК в дозе ≥ 5 мг/сут после 4 мес. лечения, либо в связи с развитием ПЭ ГК или высоким риском их развития. Такие показания в основном имели более молодые пациенты и женщины с более высокой активностью болезни; средний период наблюдения составил 46 мес. (от 12 до 185). Результаты показали «умеренную эффективность МТ»: на фоне его сочетания с преднизолоном в дозе ≤ 2,5 мг/сут ремиссия РП на 1-м году была достигнута в 59 % случаев и сохранялась через 12 мес. при продолжении лечения в 38 %. При сочетании МТ с преднизолоном в дозе < 5 мг/сут ремиссии на 1-м году достигли 75 % пациентов. Более высокую стартовую дозу МТ назначали больным с полиартритом, соотнося ее с количеством пораженных суставов. Примечательно, что 34 % больных получали МТ в стартовой дозе 15–20 мг/нед, тогда как в руководстве SIR 2020 г. указано применение в КИ доз 7,5–10 мг/нед (табл. 2). Важным итогом явилось наименьшее количество новых случаев развития ГК-зависимых ПЭ при назначении МТ по поводу развития ПЭ ГК. Отсутствие различий между подгруппами по основным конечным точкам позволило сделать вывод о пользе назначения МТ при РП *per se*, включая случаи ГК-резистентности, и признать целесообразным продолжение исследований в подгруппах.

Пользу применения МТ в группах риска развития ПЭ ГК-терапии ранее подтвердили M. Mazzantini и соавт. (2012), установившие в когортном исследовании 222 больных РП сильную связь кумулятивной дозы ГК с частотой низкоэнергетических переломов и сильную связь длительного (> 2 лет) приема ГК с развитием осложнений. Их результаты и выводы склоняют к идее даже большей пользы МТ, чем ГК, для пожилых пациентов с полимиалгией при исключении ее паранеопластической природы: «Клиницистам не стоит откладывать назначение МТ пациентам высокого риска развития ГК-зависимых осложнений, и его следует особенно рекомендовать при РА-подобном фенотипе РП» [42].

Эволюцию взглядов на возможности применения МТ при РП подтверждает и то, что в монографии U. Müller-Ladner и соавт. «Метотрексат при аутоиммунных заболеваниях: современные концепции лечения в ревматологии, дерматологии и гастроэнтерологии» (2016) эта болезнь как показание к назначению препарата не рассматривается [43].

Что же позволяет исключить вероятную паранеопластическую природу РП и рано назначить МТ пациентам групп риска? Внимание этому вопросу уделено в руководстве DGRh/ÖGR/SGR (2018) [28] и рассмотрено нами ранее [29]: вероятными ФР связи РП с онкологическим заболеванием являются возраст старше 75 лет, мужской пол, наличие периферического артрита и особенно полиартрита шести и более суставов, а также асимметричность мышечного и суставного синдромов, выраженные системные проявления у лиц моложе 50 лет, уровень СОЭ < 40 или > 100 мм/ч.

В соответствии с рекомендациями SIR (2020), раннее назначение МТ (ревматологом!) показано больным РП с высоким риском развития рецидивов болезни, т.е. прежде всего при исходно высокой активности воспаления, уровне СОЭ > 40 мм/ч, наличии периферического артрита, чаще женщинам. МТ следует добавлять либо к более низким дозам преднизолона (но не ниже 12,5 мг/сут) — при имеющихся ФР развития ПЭ ГК

(диабет, остеопороз, глаукома и т.д.), либо к более высоким дозам (но не более 25 мг/сут) — при низком риске развития ПЭ ГК [30].

Наличие у пациента с диагнозом РП повышенного риска развития рецидивов ставит врача перед выбором: назначение более высоких доз ГК или раннее добавление МТ (и к какой дозе ГК?). Контент-анализ итальянского руководства и его прототипов подтверждает тенденцию к усилению позиций МТ при РП, его раннего назначения и назначения при первом же рецидиве.

По всей видимости, этот подход получает распространение. Представляется уместным привести результаты моноцентрового исследования данных пациентов с ревматическими заболеваниями и подтвержденным диагнозом SARS-COVID-19, полученные в Северной Италии в 2020 г. Все они оказались людьми старшего возраста (от 55 до 76, в среднем 68 лет; старше 65 лет — 57 %), преобладали женщины (63 %); РП страдали четверо, что составило 6 % в общей структуре пациентов. Среди 12 умерших диагноз РП имела одна пациентка в возрасте 93 лет, получавшая МТ в дозе 5 мг/нед. ГК она не получала, сопутствующих заболеваний не имела [44].

В целом же коморбидность присуща РП, может влиять на ее течение, выбор лечебной тактики и исходы. Вопрос об ассоциации РП с опухолями остается открытым [36], что подтверждает цитируемый в итальянском руководстве систематический обзор R. Partington и соавт. (2018): по итогам контент-анализа 40 документов (отобранных из 17 329, найденных в четырех КБД ДМ) установлена положительная связь упоминания РП и таких заболеваний, как инсульт, ССЗ, заболевание периферических артерий, дивертикулярная болезнь и гипотиреоз, причем связь РП и злокачественных опухолей «отмечалась в семи документах и не подтвердилась в девяти» [45]. По данным I. Shbeeb и соавт. (2018), частота встречаемости диабета, артериальной гипертензии и переломов при РП не превышает таковую в сопоставимых по полу и возрасту здоровых когортах, однако длительная ГК-терапия, вероятно, повышает риск развития катаракты [5].

Роль ГИБП в лечении РП в итальянском руководстве определена для иФНО: их применение не рекомендовано с учетом отсутствия эффекта инфликсимаба и этанерцепта, установленного в 2007 и 2010 гг. соответственно. Полученные в 2017 г. предварительные итоги двух КИ тоцилизумаба «обнадеживают, но их недостаточно для включения в рекомендации» [30].

Методы комплементарной и альтернативной медицины. Как и руководство для немецкоязычных стран, обсуждаемое итальянское руководство не содержит аналога рекомендации EULAR/ACR (2015) о противопоказании назначения больным РП фитопрепаратов традиционной китайской медицины Yanghe и Biqi [24]. Но в унисон с обоими КПР-прототипами — и EULAR/ACR (2015), и DGRh/ÖGR/SGR (2018) — отдельная рекомендация № 8 итальянского КПР подчеркивает значимость индивидуальных программ физических упражнений, особенно у «хрупких» больных с РП [30]. Отметим неэффективность поиска, проведенного нами 22.10.2020 г. с использованием поисковых терминов Polymyalgia Rheumatica и Tai Chi в основных базах данных доказательств эффектов вмешательств — Кокрановской библиотеке (www.cochranelibrary.com) и на веб-сайте Кокрановского сотрудничества (www.cochrane.org). Тем не менее на основе консенсусного подхода всем пожилым пациентам, длительно получающим ГК, физические упражнения последовательно рекомендуются EULAR/ACR (2015), DGRh/ÖGR/SGR (2018), SIR (2020) и другими медицинскими обществами — для поддержания мышечной массы и функции и снижения риска переломов [24, 28–30].

Алгоритм ведения пациента с диагнозом РП в соответствии с рекомендациями Итальянского общества ревматологов (2020) представлен на рис. 1 [30]. В отличие от КПР-прототипов в нем предусмотрено использование гибридного визуализирующего метода диагностики васкулита — ФДГ-ПЭТ/КТ(А). В 2018 г. применение ПЭТ/КТ для выявления васкулита крупных сосудов при рефрактерной РП (либо при преобладании в клинической картине конституциональных или экстракраниальных симптомов) было обосновано в клинике Мейо (США) — наряду с КТ- и МРТ-ангиографией. M.J. Koster и соавт. предложили диагностический алгоритм, учитывающий степень клинической вероятности ГКА и такую опцию, как УЗИ и/или биопсия височной артерии [46, 47]. В итальянском КПР 2020 г. КТ-ангиография рекомендована только в сочетании с ФДГ-ПЭТ.

Говоря о концепции treat to target, т.е. лечения до достижения цели при РП как хронической болезни, сопряженной с высокими рисками развития различных осложнений у людей старшего возраста, будем опираться на мнение итальянских исследователей и представителей клиники Мейо D. Camellino и соавт. (2019), назвавших целью лечения контроль активности воспаления, функциональных нарушений и самочувствия пациента и в целом сохранение качества жизни [48].

Итак, первое итальянское КПР по ведению РП представлено в сравнении с прототипом — рекомендациями Немецкого, Австрийского и Швейцарского обществ ревматологов 2018 г. и в контексте других международных рекомендаций последних лет. Контент-анализ этих документов, изучение методологии их создания и первоисточников подтверждает значимость консенсусного подхода в отсутствие достаточных доказательств (на нем основано 2/3 итальянских рекомендаций и положений руководства для немецкоязычных стран Европы), а также усиление роли пациентов и других заинтересованных лиц — наряду с термином «консенсус экспертов» употребляется «соглашение стейкхолдеров». Особенность методологии разработки рекомендаций SIR (2020) состоит в поиске прототипов лишь в двух КБД ДМ (без обращения к Кокрановской библиотеке), отборе для адаптации в них и «серой» литературе гораздо меньшего количества документов — и лишь вторичных доказательств, окончательно трех международных КПР, включая руководство обществ ядерной медицины.

В итальянском КПР актуализированы вопросы диагностики и ведения РП в первичном звене, включая индивидуализацию клинических решений, принятие их совместно с пациентами и особую настороженность в отношении ГКА (но не опухолей, что лучше освещено в немецкоязычном прототипе). В отличие от руководства DGRh/ÖGR/SGR (2018), но по образцу рекомендаций EULAR/ACR (2015) предложены не принципы, а алгоритм ведения РП. Внимание к условиям оказания медицинской помощи отражает использование подхода PIPOH при формулировке ключевых клинических вопросов.

Лучшей доказательной базы и согласованности требует определение ФР развития рецидивов, ПЭ ГК и потребности в длительной терапии (их значение названо неопределенным, как и клиническая значимость результатов теста ФДГ-ПЭТ/КТ(А)), а также ФР развития васкулита. В итальянском руководстве 2020 г. при РП впервые рекомендовано применение этого высокоточного визуализирующего метода диагностики васкулита как дополнительного диагностического теста, влияние результатов которого на ведение больных может рассматриваться только на этапе специализированной помощи.

Сохранены позиции ГК как терапии РП 1-й линии, но доказательствами обоснованы лишь стартовые дозы, и допускается альтернирующий режим их снижения.

Самой доказанной, сильной и согласованной в итальянском КПР является рекомендация по добавлению метотрексата и отказу от биологических препаратов, а наименее согласованной — позиция по направлению к ревматологу.

Представлены эффекты и преимущества раннего назначения метотрексата (в дозах до 20 мг/нед) и гипотеза о противорецидивной роли аминобисфосфонатов; обоснована неэффективность применения гидроксихлорохина; не обсуждается лечение азатиоприном (в отличие от руководства DGRh/ÖGR/SGR 2018 г.) и средствами альтернативной медицины (в отличие от рекомендаций EULAR/ACR 2015 г.).

Выводы

Решение такой актуальной проблемы здравоохранения, как улучшение качества медицинской помощи пациентам с РП, в организационном плане предполагает усовершенствование медико-технологических документов (т.е. усиление доказательной базы международных рекомендаций и национальных стандар-

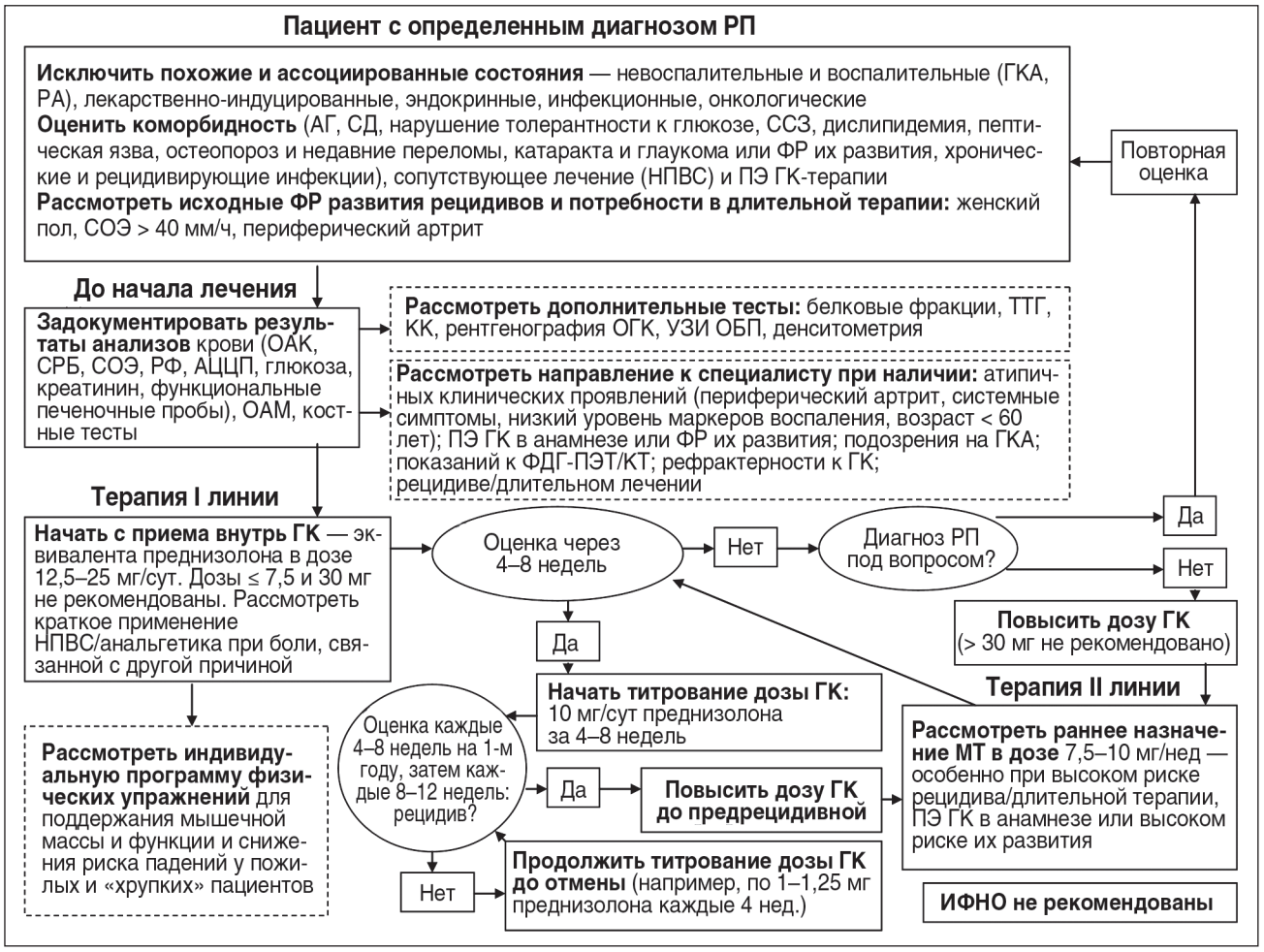


Рисунок 1. Ведение ревматической полимиалгии в соответствии с рекомендациями Итальянского ревматологического общества (2020)

Примечания: КК — креатинкиназа; ОАК — общий анализ крови; ОАМ — общий анализ мочи.

тов) по большинству клинически важных вопросов. В практическом аспекте необходимо целенаправленное выявление пациентов групп риска на этапе первичного звена и привлечение к их ведению врачей-ревматологов и офтальмологов — для верификации диагноза, подтверждения или исключения наличия васкулита, установления показаний к добавлению метотрексата или назначению высоких доз ГК.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, финансовой поддержки, гонораров и других форм вознаграждения при подготовке статьи.

Список литературы

1. World Health Organization. Executive Board 146th session on December 11, 2019. Provisional agenda item 17; EB146/23. Development of a proposal for a Decade of Healthy Ageing 2020-2030. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146_23-en.pdf. (дата доступа: 18.10.2020).

2. Lahaye C., Tatar Z., Dubost J.J. et al. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. Rheumatology. 2019. 58. 748-764. doi: 10.1093/rheumatology/key165.

3. Partington R.J., Muller S., Helliwell T. et al. Incidence, prevalence, and treatment burden of polymyalgia rheumatica in the UK over two decades: a population-based study. Ann. Rheum. Dis. 2018. 77 (12). 1750-1756. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213883.

4. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. Rheumatology. 2011. 50 (11). 1982-1990. doi: 10.1093/rheumatology/ker017.

5. Shbeeb I., Challah D., Raheel S. et al. Comparable rates of glucocorticoid-associated adverse events in patients with polymyalgia rheumatica and comorbidities in the general population. Arthritis Care Res. 2018. 70. 643-647. doi: 10.1002/acr.23320.

6. Dubost J.J., Pereira B., Fan A., Soubrier M. What is the starting dose of steroid prescribed by rheumatologist in the management of polymyalgia rheumatica? Ann. Rheum. Dis. 2019. 0. 1. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216050.

7. Albrecht K., Callhoff J., Zink A. Long-term trends in rheumatology care. Achievements and deficits in 25 years of the German national rheumatology database. Z. Rheumatol. 2019. 78 (Suppl. 2). S65-S72. doi: 10.1007/s00393-019-0680-1.

8. Сатыбалдыев А.М. Эволюция диагностики ревматической полимиалгии. Научно-практическая ревматология. 2019. 57 (6). 693-698. doi: 10.14412/1995-4484-2019-693-698.

9. Twohig H., Mitchell C., Mallen C. et al. «I suddenly felt I'd aged»: A qualitative study of patient experiences of polymyalgia rheumatica (PMR). Patient Education and Counseling. 2015. 98 (5). 645-650. doi: 10.1016/j.pec.2014.12.013.

10. González-Gay M.A., Matteson E.L., Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. Lancet. 2017. 390. 1700-1712. doi: 10.1016/S0140-6736 (17)31825-1.

11. Sobrero A., Manzo C., Stimamiglio A. The role of the general practitioner and the out-of-hospital public rheumatologist in the diagnosis and follow-up of patients with polymyalgia rheumatica. Reumatismo. 2018. 70 (1). 44-50. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1036.

12. Helliwell T., Hider S.L., Mallen C. Polymyalgia rheumatica: diagnosis, prescribing and monitoring in general practice. Br. J. Gen. Pract. 2013. 63 (610). e361-366. doi: 10.3399/bjgp13X667231.

13. Manger B. Checkliste XXL Rheumatologie. [3. Aufl.] Stuttgart — New York: Georg Thieme Verlag, 2005. 576 p. ISBN: 3-13-763003-7.

14. Faez S., Lobo A.M., Unizony S.H. et al. Ocular inflammatory disease in patients with polymyalgia rheumatica: A case series and review of the literature. Clin. Rheumatol. 2016. 35 (1). 251-258. doi: 10.1007/s10067-014-2558-6.

15. Arai T., Tanaka R., Kaburaki T. Ocular inflammation associated with polymyalgia rheumatica without concomitant giant-cell arteritis: a report of three cases. Ocul. Immunol. Inflamm. 2018. 26 (5). 779-782. doi: 10.1080/09273948.2017.1278776.

16. Hancock A.T., Mallen C.D., Muller S. et al. Risk of vascular events in patients with polymyalgia rheumatica. CMAJ. 2014. 186. E495-501. doi: 10.1503/cmaj.140266.

17. Pujades-Rodriguez M., Duyx B., Thomas S.L. et al. Association between polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and 12 cardiovascular diseases. Heart. 2016. 102 (5). 383-389. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308514.

18. Bassendine M.F., Bridge S.H. Relapse of polymyalgia rheumatica following adjuvanted influenza vaccine: a case-based review. Eur. J. Rheumatol. 2020. 7 (1). 37-40. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19152.

19. Hayward R.A., Rathod T., Muller S. et al. Association of polymyalgia rheumatica with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observational study. Arthritis Care Res. 2014. 66 (6). 956-960. doi: 10.1002/acr.2276.

20. Salvarani C., Macchioni P., Rossi F. et al. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. Arthritis Rheum. 1991. 34 (3). 351-356. doi: 10.1002/art.1780340313.

21. Salaffi F., DeAngelis R., Grassi W.; MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING Study. Clin. Exp. Rheumatol. 2005. 23 (6). 819-828. PMID: 16396700.

22. De Socio A., Perrotta F.M., Grasso G.M., Lubrano E. Incidence of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and polymyalgia rheumatica in an inland area of central Italy: results of the CAMPO-RHE study. Postgrad. Med. 2018. 130 (1). 137-141. doi: 10.1080/00325481.2018.1399774.

23. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis. 2012. 71. 484-492. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200329.

24. Dejaco C., Singh Y.P., Perel P. et al. European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 Recommendations for the management of polymyal-

gia rheumatica: a European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis. 2015. 74. 1799-1807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492.

25. Macchioni P., Boiardi L., Catanoso M. et al. Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. Ann. Rheum. Dis. 2014. 73 (6). 1190-1193. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204167.

26. Dejaco C., Ramiro S., Duftner C. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessels vasculitis in clinical practice. Ann. Rheum. Dis. 2018. 77 (5). 636-643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649.

27. Slart R.H.J.A., Writing Group; Reviewer Group. FDG-PET/CT (A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018. 45 (7). 1250-1269. doi: 10.1007/s00259-018-3973-8.

28. Buttgereit F., Brabant T., Dinges H. et al. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. Z. Rheumatol. 2018. 5. doi: 10.1007/s00393-018-0476-8.

29. Пузанова О.Г., Мошковская Ю.О., Соболь В.О. Ревматическая полимиалгия: объединяя усилия европейских ревматологических обществ. Боль. Суставы. Позвоночник. 2020. 3. 118-126. doi: 10.22141/2224-1507.10.3.2020.212033.

30. Ughi N., Sebastiani G.D., Gerli R. et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. Reumatismo. 2020. 72 (1). 1-15. doi: 10.4081/reumatismo.2020.1268.

31. Salvarani C., Pipitone N., Versari A., Hunder G.G. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Nat. Rev. Rheumatol. 2012. 8 (9). 509-521. doi: 10.1038/nrrheum.2012.97.

32. Brouwers M.C., Kho M.E., Browman G.P. et al.; for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in clinical practice. CMAJ. 2010. 182 (18). E839-E842. doi: 10.1503/cmaj.090449.

33. Fervers B., Burgers J.S., Voellinger R. et al.; the ADAPTE Collaboration. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilization. BMJ Qual. Saf. 2011. 20 (3). 228-236. doi: 10.1136/bmjqs.2010.043257.

34. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence. March 2009. URL: http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009 (дата доступа: 17.07.2020).

35. Campbell A.M., Martin J.R., Erstad B.L. Corticosteroid tapering regimens in rheumatic diseases: a systematic review. J. Clin. Rheumatol. 2020. 26 (2). 41-47. doi: 10.1097/RHU.0000000000000917.

36. Лызиков А.Н., Пузанова О.Г., Лызиков А.А. Гигантоклеточный артериит: доказанные и дискуссионные аспекты лечения. Боль. Суставы. Позвоночник. 2020. 1. 17-38. doi: 10.22141/2224-1507.10.1.2020.199720.

37. Albrecht K., Huscher D., Buttgereit F. et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. Rheumatol. Int. 2018. 38 (4). 569-577. doi: 10.1007/s00296-017-3874-3.

38. Giollo A., Rossini M., Bettili F. et al. Permanent discontinuation of glucocorticoids in polymyalgia rheumatica is uncommon but may be enhanced by amino bisphosphonates. J. Rheumatol. 2019. 46. 318-322. doi: 10.3899/jrheum.180324.

39. Lee J.H., Choi S.T., Kim J.S. et al. Clinical characteristics and prognostic factors for relapse in patients with polymyalgia rheumatica (PMR). Rheumatol. Int. 2013. 33. 1475-1480. doi: 10.1007/s00296-012-2580-4.

40. Hattori K., Hirano Y., Kojima T. Predictors of glucocorticoid-free remission in patients with polymyalgia rheumatica treated with prednisolone. Int. J. Rheum. Dis. 2020. doi: 10.1111/1756-185X.13978.

41. Quartuccio L., Gregoraci G., Isola M., De Vita S. Retrospective analysis of the usefullness of a protocol with high-dose methotrexate in polymyalgia rheumatica: results of a single-center cohort of 100 patients. Geriart. Gerontol. Int. 2018. 18. 1410-1414. doi: https://doi.org/10.1111/ggi.13460.

42. Mazzantini M., Torre C., Miccoli M. et al. Adverse events during longterm low-dose glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica: a retrospective study. J. Rheumatol. 2012. 39 (3). 552-557. doi: 10.3899/jrheum.110851.

43. Müller-Ladner U., Rau R. Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen — Moderne Therapiekonzepte in der Rheumatologie, dermatologie und gastroenterologie. [2. Auflage]. Bremen: UNI-MED, 2016. 118 p. ISBN: 978-3-8374-2360-0.

44. Fredi M., Cavazzana I., Moschetti L. et al. Brescia Rheumatology COVID-19 Study Group. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational study. Lancet Rheumatol. 2020. 2. e549-556. doi: 10.1016/S2665-9913 (20)30169-7.

45. Partington R., Helliwell T., Muller S. et al. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. Arthritis Res. Ther. 2018. 20. 258. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213883. doi: 10.1186/s013075-018-1757-y.

46. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. Rheumatology. 2018. 57. ii32-ii42. doi: 10.1093/rheumatology.kex424.

47. Нетяженко В.З., Пузанова О.Г. Гигантоклеточный артериит: эпидемиология, диагностика, прогноз. Боль. Суставы. Позвоночник. 2019. 9 (2). 90-107. doi: 10.22141/2224-1507.9.2.2019.172121.

48. Camellino D., Dejaco C., Buttgereit F., Matteson E.L. Treat to target: a valid concept for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2019. 45 (4). 549-567. doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.005.

Получено/Received 05.11.2020
Рецензировано/Revised 20.11.2020
Принято в печать/Accepted 27.11.2020

Information about author

Olha H. Puzanova, MD, PhD, Associate Professor, Professor at the Department of internal and occupational diseases; Private Higher Education Institution «Kyiv Medical University»; Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.puzanova@kmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-4451-659X.

Пузанова О.Г.
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Ревматична поліміалгія у клінічних настановах 2018–2020 років. Частина I. Групи ризику, ад'ювантна терапія

Резюме. На початку Декади здорового старіння стала доступна низка клінічних настанов щодо ведення ревматичних хвороб у осіб літнього віку. ***Мета*** публікації — характеристика й обговорення настанови з ревматичної поліміалгії Італійського товариства ревматологів (2020) і настанови щодо застосування позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії при васкулітах крупних судин і ревматичній поліміалгії Європейської асоціації ядерної медицини, Товариства ядерної медицини та молекулярної візуалізації та Американського товариства ядерної кардіології (2018). ***Матеріали та методи.*** Зміст, першоджерела й методологію створення настанов вивчено за допомогою методів інформаційного аналізу та співставлено з настановами щодо ревматичної поліміалгії та гігантоклітинного артеріїту 2018–2020 рр. Європейської антиревматичної ліги, Американської колегії ревматологів, Німецького, Австрійського, Швейцарського, Британського товариств ревматологів, Європейської федерації головного болю та їх першоджерелами. Встановлено пріоритет консенсусного підходу в розробці сучасних настанов із ревматичної поліміалгії. Особливістю методології створення італійських настанов є звуження пошуку прототипів до двох баз даних доказової медицини й «сірої» літератури та відбір для адаптації трьох настанов, зокрема розробки товариств ядерної медицини. Актуалізовано питання ведення пацієнтів у первинній ланці (запропоновано алгоритм), спільного прийняття клінічних рішень, настороженості щодо гігантоклітинного артеріїту. Доказами підтримано лише стартові дози глюкокортикоїдів як терапії першої лінії, допускається альтернуючий режим їх зниження. Обгрунтовано неефективність гідроксихлорохіну, не обговорюються прийом азатіоприну й засоби альтернативної медицини. Слід визначити чинники ризику розвитку васкуліту, рецидивів, тривалого прийому глюкокортикоїдів і їх побічних ефектів. Уперше для виявлення васкуліту рекомендовано використання позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії. Найдоведенішою, найсильнішою й найбільш погодженою є рекомендація щодо ад'ювантної терапії метотрексатом і відмови від біологічних препаратів, найменш погодженою — позиція щодо направлення до ревматолога. ***Висновки.*** Розв'язання такої актуальної проблеми охорони здоров'я, як підвищення якості медичної допомоги при ревматичній поліміалгії, передбачає покращення медичних стандартів із більшості клінічно важливих питань, виявлення пацієнтів високого ризику, направлення їх до ревматологів і офтальмологів, розгляд переваг лікування метотрексатом тощо.

Ключові слова: ревматична поліміалгія; гігантоклітинний артеріїт; ускладнення; діагностика; лікування; метотрексат; стандарти; огляд

O.G. Puzanova
Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Polymyalgia rheumatica in the 2018–2020 clinical guidelines. Part I. At-risk groups, adjuvant therapy

Abstract. At the beginning of the Healthy Ageing Decade, a number of guidelines were published describing management of the rheumatic diseases of the elderly. The ***aim*** of the paper is to characterize and discuss the Italian Society of Rheumatology's guideline for polymyalgia rheumatica (2020) and the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology's (2018) recommendation for positron-emission tomography/computed tomography imaging to diagnose the large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica. The following ***methods*** were used: original texts of recommedations, their content and methodology behind the development of both guidelines were studied by means of information analysis and compared with the recommendations for the management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis elaborated in 2018–2020 by the European League Against Rheumatism, American College of Rheumatology; the German, Austrian, Swiss and British rheumatological societies; the European Headache Federation and their references. We've established the priority of consensus approach for the development of modern guidelines for polymyalgia rheumatica. The specific feature of the Italian guideline's development is the search for prototypes restricted to the two evidence-based medicine databases and the grey literature as well as selection of three international guidelines for adaptation, one of them elaborated by the societies for nuclear medicine. The following issues were updated: the patient management in primary care (whose algorithm is proposed), including the conserted clinical decision-making and alertness to the giant cell arteritis. Out of the first-line therapy tools, only the initial doses of glucocorticoids are evidence-based, and their reduction is allowed as an alternating regimen. The ineffectiveness of hydroxichloroquine use is justified, while both azathioprine and alternative medical drugs are not subject to discussion. It is necessary to identify the risk factors for vasculitis and its relapses, longterm glucocorticoid use and their side effects. For the first time, the use of positron-emission tomography/computed tomography is recommended for detecting of vasculitis. The recommendation for adjuvant therapy with methotrexate and abstaining from the biologic agents is found the most evidence-based, strongest and consistent; referral to a rheumatologist being the least agreed-on position. ***Conclusion***. Solving such an urgent healthcare problem as improving the quality of polymyalgia rheumatic management suggests the medical standards being raised on the most clinically important issues, the importance of at-risk patient identification and referral to rheumatologists and ophthalmologists, and consideration of the methotrexate's benefits.

Keywords: polymyalgia rheumatica; giant cell arteritis; complications; diagnosis; treatment; review

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ
PAIN. JOINTS. SPINE

УДК 577.161.2:575.113:616.248-053
DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1507.10.4.2020.220457

Яковлева О.О.[1], Ніколова О.М.[2]
[1]Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна
[2]Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна

Дискусійні проблеми генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D при бронхіальній астмі

Резюме. В огляді подано інформацію щодо варіантів генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D, який забезпечує безпосередньо фізіологічні впливи вітаміну через стимуляцію ядерних клітинних механізмів. Метою статті було ознайомлення з науковими досягненнями в світі щодо генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D і його асоціацій із бронхолегеневою патологією в різних регіонах планети. Пошук наукової літератури здійснено в інформаційних базах даних Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, ResearchGate, РІНЦ. Регуляторні можливості активного гормонального впливу вітаміну D у бронхолегеневій патології, особливо при бронхіальній астмі, залишаються нез'ясованими патогенетичними ланками. У різних країнах світу досліджено окремі алелі, притаманні генетиці рецептора, переважно при бронхіальній астмі (БА) у дітей. Результати зіставляли з рівнями забезпеченості вітаміном D, симптомами та перебігом БА. Вони відрізняються за чотирма варіантами алелей: Fok1, ApaI, BsmI, TaqI. Різноманітність даних у окремих етнічних популяціях переважає, що не дозволяє отримати однозначні висновки, хоча зв'язок перебігу БА з дефіцитними станами вітаміну D домінує. Необхідне перспективне збільшення бази даних, уточнення генетичних варіантів метаболізму вітаміну D та його рецептора, білків-транспортерів, CYP450, з проведенням популяційних досліджень.
Ключові слова: рецептор вітаміну D; генетичний поліморфізм рецептора; бронхіальна астма, діти, етнічні відмінності поліморфізму; огляд

Вступ

Фізіологічна регуляція вітаміном D настільки актуальна, що його вважають активним гормоном із різними властивостями, що потребує адекватного забезпечення ним організму людини [1]. Інтерес щодо доказової бази поширення D-дефіциту та залежних від нього порушень функцій організму весь час зростає [2].

Крім екзогенного насичення організму вітаміном D, значення мають ендогенні шляхи його складного метаболізму й транспорту до клітинних мембран або ядер за допомогою специфічного рецептора вітаміну D (VDR), який забезпечує, як зазначила О.А. Громова зі співавт., надзвичайно широке коло відхилень розвитку й захворювань, особливо в дітей [3]. Через стимуляцію ядерних генів вітамін D виконує регуляторні функції в метаболізмі сполучної та кісткової тканин, імунній системі [3]. Ген VDR, розташований на короткому плечі 12-ї хромосоми (12q12-q14), розміром до 75 Кб, включає 11 екзонів (серед них 8 екзонів (2–9)), які кодують структуру білка гена. За загальною номенклатурою алелей, поліморфізм гена рецептора вітаміну D ідентифікують ізоформами Fok1 (Ff rs2228570), ApaI (Aa rs7975232 GT), BsmI (Bb rs 1544410 GA), TaqI (Tt rs731236 TC) [4].

Серед різної патології, яка може асоціюватися з розладами вітамінного статусу, проблема захворювань бронхолегеневої системи залишається найбільш дискусійною та недостатньо вивченою. Практично не доведено, через які механізми (запальні, імунні, метаболічні, електролітні) дефіцит вітаміну D може впливати на схильність, розвиток, перебіг та прогноз як бронхіальної астми (БА), так і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [5]. Доведено, що статус вітаміну D пов'язаний із впливами на силу скелетних м'язів при розвитку ХОЗЛ: зменшення його рівнів асо-

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Боль. Суставы. Позвоночник» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Яковлева Ольга Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: dr_yakovleva@meta.ua; контактний телефон: +38 (097) 587 06 51.
For correspondence: O. Yakovleva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: dr_yakovleva@meta.ua; phone: +38 (097) 587 06 51.
Full list of author information is available at the end of the article.

ціюється зі зниженням адаптації м'язів до силового навантаження [6].

Проблема забезпечення вітаміном D організму людини недостатньо висвітлена при захворюваннях респіраторної системи, тому їх спектр та патогенетичні ланки ураження провідної системи (трахеобронхіального дерева) та безпосередньо респіраторної системи (аерогематичного бар'єра) можуть мати зовсім різні механізми регуляторних функцій вітаміну D [7].

Серед недостатньо зрозумілих зв'язків вітаміну D з респіраторними захворюваннями алергічного генезу залишається й перебіг БА, особливо в дітей. Крім того, відомо, що поширеність БА в дітей зросла за останні п'ять десятиліть, і сьогодні вона є одним із найпоширеніших хронічних станів серед дітей віком молодше 18 років, які уражають майже 6,3 млн осіб у всьому світі. Це збільшення пояснюють тим, що ситуація частково пов'язана з урбанізацією, мікробними змінами в навколишньому середовищі, зростанням екологічного забруднення в поєднанні з алергічним навантаженням зовнішнього світу. Однак цей перелік може бути доповнений розумінням гормональних впливів вітаміну D при уточненні генетичного поліморфізму як шляхів метаболізму вітаміну D, так і поліморфізму VDR [8].

Метою огляду було проведення аналізу наукових досягнень у світі щодо генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D та його асоціації з бронхолегеневою патологією в різних регіонах планети.

Матеріали та методи

Пошук наукової літератури здійснено в інформаційних базах даних Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, ResearchGate, РІНЦ стосовно етнічних особливостей та генетичних відмінностей рецептора вітаміну D у різних країнах в осіб із бронхолегеневою патологією.

Результати та обговорення

Бронхіальна астма є однією з важливих проблем охорони здоров'я в світі. За статистичними даними, поширеність БА становить від 1 до 16 %. Велике епідеміологічне дослідження, яке проводилось за дорученням ВООЗ у 70 країнах світу (серед 192), показало, що поширеність діагностованої БА в дорослих становить 4,3 % із коливанням від 0,2 % у Китаї до 21 % в Австралії. Поширеність БА, діагностованої за наявністю свистячого дихання (маркера астми), була вдвічі вищою.

В Україні статистичні дані стосовно поширеності БА дорівнюють 0,5 %, що не узгоджується зі світовими показниками, тому можуть бути значно заниженими. Поширеність діагностованої лікарем БА (за словами респондентів) в Україні була майже в 6 разів менша (1,25 %), ніж виявлено при скринінговому опитуванні щодо симптомів цього захворювання, зокрема свистячого дихання (7,4 %) (за результатами міжнародного епідеміологічного дослідження CORE) [9].

Проте визначення БА лише за наявністю респіраторних симптомів може завищувати її глобальну поширеність, насамперед це стосується бідних ресурсами країн з обмеженим доступом до медичних закладів, можливостей функціональної діагностики та лікування. В останніх керівництвах наголошується, що гіподіагностика БА є значною проблемою, але не меншою може бути і її гіпердіагностика. У хворих на тяжку БА від 12 до 50 % діагноз захворювання не підтверджується в подальшому [9]. Ця ситуація віддзеркалює недостатню увагу щодо різних клінічних і наукових аспектів її перебігу. Серед недостатньо вирішених аспектів патогенезу БА слід назвати обмежене розуміння генетичних механізмів взаємної залежності статусу вітаміну D та ризиків виникнення БА. Особливо це стосується ролі індивідуальних варіантів рецептора вітаміну D.

Складна структура рецептора VDR, безумовно, може бути схильною до генетичних «поломок» — змін у будь-якому його домені, що й викликає різновекторні впливи на ефективність фізіологічної регуляції вітаміном D численних функцій в організмі.

Кількість публікацій щодо генетичного поліморфізму VDR значно зростає останніми роками й доповнює опубліковані нами результати дослідження [8] в окремих регіонах планети відносно географічних особливостей поширеності генетичних варіантів VDR, пов'язаних із кістковим метаболізмом та обміном кальцію й функцією м'язів. Значно менше досліджень націлені на зв'язок генетичних поліморфізмів VDR з бронхолегеневою патологією [8].

Очевидно, що наступна інформація свідчить про дуже різні співвідношення генетичних алелей при БА в окремих країнах та навіть в областях. Так, при обстеженні в Китаї серед дітей (43 хлопчики та 27 дівчаток віком 5–12 років, середній вік 8,84 ± 3,21 року; тривалість захворювання на БА — 1–3 роки, у середньому 1,84 ± 0,57 року) описані варіанти rs7975232 (Apal) та rs1544410 (Bsml) локусів гена VDR, що були обрані як локуси-кандидати. Тобто у 67 % хворих дітей на БА виявлено переважання саме rs1544410 (Bsml) [10].

Оцінка частоти поліморфізму гена VDR у дітей із БА була також метою дослідження в Україні (Одеса, 2017), середній вік дітей становив 7,6 ± 1,3 року (20 хлопчиків та 22 дівчинки). Основна група включала 22 осіб з БА та надмірною масою тіла (НМТ) або ожирінням, групу порівняння становили 20 дітей з БА і гармонійним фізичним розвитком. До групи контролю було включено 20 здорових дітей без будь-якої соматичної патології. У дітей основної групи індекс маси тіла (ІМТ) становив 21,00 ± 1,34 кг/м^2, відсоток жиру в організмі досягав 31,09 ± 2,64 %; у групі порівняння: ІМТ — 21,10 ± 1,04 кг/м^2, відсоток жиру в організмі — 30,15 ± 2,55 %. У групі контролю: ІМТ — 16,80 ± 0,22 кг/м^2 ($p < 0,05$ порівняно з показниками основної групи та групи порівняння), відсоток жиру — 14,5 ± 0,5 % ($p < 0,05$ для обох груп). Із 42 дітей обстеженої когорти мутація гена (VDR rs1544410) T/T (гетерозиготний тип успадкування) виявлена в 64,3 % обстежених та 28,5 % хворих. Варіант C/T мав нормальний розподіл генів (7,2 %). У групі контролю мутацій не виявлено, у 10 % здорових дітей — гетерозиготний тип успадкування C/T. Тобто 90 % обстежених

мали нормальний розподіл генів (p < 0,01). Діти, які мають мутацію VDR, і діти, у яких було виявлено гетерозиготний тип успадкування, мали вірогідно нижчий рівень вітаміну D у сироватці крові (12,10 ± 0,67 нг/мл і 13,53 ± 0,26 нг/мл відповідно), ніж діти з нормальним розподілом генів (32,17 ± 1,05 нг/мл; p < 0,01). Тобто авторами встановлено статистичний зв'язок між наявністю поліморфізму гена VDR і рівнем вітаміну D. Крім того, підтверджено, що рівень іонізованого кальцію був вищим у дітей з дефіцитом вітаміну D [11].

У дослідженні, проведеному в Нідерландах, знайдено асоціацію між вітаміном D та ступенем контролю БА в обстежених дітей: 75 хворих на БА проти 227 здорових дітей контрольної групи; середній вік — 9,1 та 10,3 року відповідно. Авторами не виявлено вірогідних відмінностей рівня 25(OH)D у здорових дітей та хворих на БА. Однак існував зв'язок між рівнем вітаміну D та статусом контролю БА, також можливий зв'язок достатності вітаміну D та алелі VDR SNP FokI C, який, імовірно, має значення у відповіді на лікування БА [12].

У 2017 році проведено метааналіз для визначення взаємозв'язку між БА в дітей та поліморфізмом гена VDR — ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570) та TaqI (rs731236). Із 4 виявлених SNPs поліморфізму ApaI встановлено, що саме цей варіант відіграє певну роль при БА в азіатських дітей. На відміну від вищезазначеного поліморфізм FokI може бути пов'язаний з БА в осіб європеоїдної раси. Поліморфізм BsmI незначно пов'язаний зі збільшеним ризиком БА в дітей, тоді як між TaqI не було знайдено жодної асоціації, та ризиком розвитку БА [13].

У кількох дослідженнях японських авторів (метааналіз та рандомізовані дослідження) було встановлено зв'язки між рівнем вітаміну D у сироватці крові та симптомами загострення БА в дітей. Так, аналіз рівня 25(OH)D у осіб віком від 1 до 4 років з БА, а також у здорових дітей підтвердив значне зниження рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на БА порівняно з контролем. Навпаки, у групі обстежених із достатнім рівнем вітаміну D загальна кількість загострень протягом попереднього року була значно нижчою порівняно з показниками у хворих дітей із дефіцитом вітаміну D. Зрозуміло, що ймовірність контрольованої БА була вищою в групі дітей з достатнім рівнем вітаміну D, це свідчить про позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові та контролем перебігу БА [13].

Однак у декількох дослідженнях автори не виявили доказів того, що дефіцит або недостатність вітаміну D сприяє погіршенню перебігу БА у пацієнтів. 89 японським школярам віком 6–15 років, у яких діагностовано БА за критеріями GINA та спірометрії, був випадковим чином призначений для прийому вітамін D (n = 54) чи плацебо (n = 35). 94 % пацієнтів використовували інгаляційні кортикостероїди або антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Початковий середній рівень вітаміну D становив 29 нг/мл у хворих на БА. Для оцінки перебігу БА використовували: тести контролю астми (Childhood Asthma Control Test) та фізичного навантаження, $ОФВ_1$, тотальний та специфічний IgE, оцінювали алергічний анамнез. У дітей без протизапального лікування середній рівень вітаміну D становив 23 нг/мл. Кореляції між рівнем вітаміну D та зазначеними параметрами, запальними проявами та симптомами алергії авторами не виявлено [14].

Тому Всесвітня організація контролю алергії (World Allergy Organization, WAO) нещодавно повідомила, що не було знайдено підтримки для гіпотези про те, що додавання вітаміну D зменшує ризик виникнення алергічних захворювань у дітей. До того ж WAO запропонувала не використовувати вітамін D вагітним жінкам чи тим, які годують грудьми, а також здоровим немовлятам, як засіб профілактики алергічних захворювань [15].

Ще більше питань виникає при зіставленні генетичних варіантів VDR із застосуванням гормональної терапії. Так, у Бразилії було досліджено 77 дітей віком від 7 до 14 років, яких розподілили на 3 групи: хворі на БА, які застосовували інгаляційні глюкокортикоїди (іГК) більше одного року та які їх не застосовували, а також діти без БА та алергічних проявів. У результаті дослідження встановлено, що мають місце відмінності в наступному розподілі алелів гена рецептора: при БА — GG — 28,3 %, GA — 48,3 %, AA — 23,3 %, у контролі — GG — 29,4 %, GA — 70,6 %, AA — 0 %, тобто при БА збільшувалась частота алелі AA-варіанта [16].

В іншому дослідженні, проведеному в Бразилії, порівняли забезпеченість 25(OH)D та частоту 3SNP у гені VDR дітей, хворих на БА, та здорових осіб. Серед методів використовували вимірювання рівня 25(OH)D за допомогою радіоімунологічного аналізу, брали до уваги клінічний анамнез, SNPs (FokI, ApaI та TaqI) аналізували за допомогою PCR-RFLP-аналізу. Було обстежено 75 хворих на БА дітей (середній вік 9,1 року) та 227 здорових осіб (середній вік 10,3 року). У загальній групі частка достатнього рівня забезпеченості вітаміном D становила всього 14,9 %, тоді як недостатності — 44 %, дефіциту — 41,1 %. Стан забезпеченості 25(OH)D був подібним у хворих на БА та здорових дітей (p = 0,57). Однак частка достатнього рівня 25(OH)D у хворих на БА, відповідно зі стадіями 2, 3 та 4, визначеними Глобальною ініціативою лікування астми (GINA), значно відрізнялася: на тлі регулярної контролюючої терапії — 8,6 %, при початковій додатковій терапії — 16,6 %, при стійкому незадовільному контролі — 43,7 % (p = 0,046), тобто дефіцитні стани погіршували перебіг хвороби. Усі пацієнти, яким встановлена 4-та стадія БА (16/16), були гетерозиготними за алеллю C (SNP FokI VDR). У хворих із 2-ю стадією захворювання (30/33), із 3-ю стадією (16/24) та в контрольній групі (45/50) (p = 0,007), частота алелі C виявилась меншою, але це значення не підтвердилося після аналізу даних за допомогою методу логістичної регресії. Не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті ApaI та TaqI, однак знайдено можливу асоціацію статусу вітаміну D та алелі FokI C із більш високими потребами в терапії для досягнення контролю за БА. Вищезазначене дозволяє припустити, що такий варіант може бути залучений у відповідь на лікування

БА, а варіанти VDR також можуть відігравати певну роль у визначені рівня 25(OH)D у плазмі крові [12].

У дослідженні, проведеному в Пакистані, показано зв'язок між поліморфізмами в інтроні 8 й екзоні 9 VDR та перебігом БА. Обстежено 100 хворих на БА та 100 здорових осіб з використанням PCR-RFLP (дослідження поліморфізмів в інтроні 8 та екзоні 9 гена VDR). За допомогою використання рекомбінантного гена-репортера люциферази VDR ці поліморфізми пов'язані зі стабільністю мРНК VDR. Припускають, що вони можуть впливати на імунну систему, регулюючи рівень експресії VDR. Генотипи, що оцінюються Taq1, пов'язані з БА, і, цілком можливо, що зареєстровані зміни стабільності мРНК VDR, викликані цими поліморфізмами, можуть бути причиною дерегуляції імунної системи, характерної для хворих на БА. Результати дослідження показали статистично значущі відмінності частот Taq1 у генотипах при порівнянні у хворих на БА з відповідними даними здорових осіб, що може відігравати важливу роль у патогенезі БА [17].

Зв'язок між поліморфізмом гена в алелях FokI-рецептора вітаміну D і перебігом БА аналізували у єгипетських дітей. Була уточнена структура поліморфних варіантів VDR FokI гена в 180 дітей із БА алергічного (n = 90) та неалергічного генезу (n = 90) при порівнянні з результатами здорових дітей. Рівень загального IgE у сироватці крові вимірювали за допомогою ІФА. Результати показали, що частота генотипу FF була значно вищою в здорових дітей (серед 90 обстежених осіб вона досягала 50 %) порівняно з дітьми, хворими на БА (n = 39, лише 21,7 %, p = 0,02). Частота варіанта ff була значно вищою в дітей, що не мали БА алергічного генезу (серед 27 дітей, до 30 %), порівняно з особами, хворими на БА неалергічного генезу (серед 12 осіб, до 13,4 %, p = 0,041). Загальний IgE вірогідно відрізнявся серед трьох поліморфних генотипів VDR гена FokI у дітей з атопічною БА (p = 0,007), а найвищий його середній рівень був виявлений при наявності ff-генотипу [18].

Дослідження, проведене в Туреччині, включало 80 здорових дітей (контрольна група) та 100 дітей із БА віком від 5 до 18 років. Генотипи VDR (ApaI, TaqI та FokI) та мРНК VDR визначали в усіх групах. Авторами не було виявлено вірогідних відмінностей рівнів вітаміну D у групі хворих на БА та здорових дітей. Проте була виявлена асоціація між генотипом (CC) поліморфізму TaqI і генотипом (CA) поліморфізму ApaI та ризиком БА. За порівняння одноядерних поліморфізмів алельних частот у хворих на БА та контрольній групі не спостерігали вірогідної асоціації, проте порівняно з контрольною групою експресія мРНК VDR зменшилась у групі дітей, хворих на БА, з генотипами CC та CA ApaI, TT і TC-ізоформами TaqI (p < 0,05). Отримані результати підтверджують зв'язок між поліморфізмами TaqI та ApaI і розвитком БА [19].

Окремі спостереження доповнюють картину варіабельності алелей гена VDR у різних країнах останніми роками. Так, уперше серед населення Ірану оцінено поліморфізм VDR FokI як біомаркера для виявлення осіб з високим ризиком виражених клінічних проявів БА, після впливу на організм її тригерів: факторів навколишнього середовища, пренатального материнського впливу, алергенів, респіраторної інфекції, тютюнового диму, забруднюючих речовин, недоношеності та дієтичних факторів. Значні відмінності спостерігалися для поліморфізму FokI T > C (rs10735810) у хворих на БА порівняно з контролем (p < 0,001). Цей взаємозв'язок виявлено без огляду на стать та вік, але зв'язок БА із SNP (одиночні нуклеотидні поліморфізми) FokI порівняно зі здоровим контролем був виявлений у цьому дослідженні, що підтверджувало асоціацію БА з поліморфізмами SNP FokI. Визначення та представлення цього гена-кандидата може допомогти в розробці діагностичних та інтервенційних стратегій, які є безпечними, ефективними, необхідними й індивідуалізованими для пацієнтів, хворих на БА [20].

У поглибленому дослідженні підлітків на Кіпрі вивчено 190 осіб, хворих на БА, серед них — 69 із симптомами частих загострень (основна група) і 671 особа групи контролю. У хворих на БА визначали всі три генотипи VDR (BsmI, TaqI, ApaI) та рівень 25(OH)D у сироватці крові. Доведено, що розподіл генотипів TaqI суттєво відрізнявся між контрольною та основною групами. Генотип tt було виявлено у 21,3 % хворих порівняно з 12,9 % у контролі. Навпаки, не спостерігалося відмінностей між контрольною групою та пацієнтами з наявністю астматичних хрипів та загостренням БА на тлі поліморфних ділянок BsmI та ApaI. Після стратифікації наявності гіповітамінозу D виявлено значну асоціацію між генотипом tt поліморфізму TaqI з проявами хрипів та БА в тих, у кого діагностували нормальний рівень вітаміну D (> 20 нг/мл), але не в осіб із низьким його рівнем. Висновки свідчать про те, що саме варіант генотипу TaqI VDR асоціюється з БА. Цей поліморфізм може сприяти розвитку БА навіть за умов нормального рівня вітаміну D (> 20 нг/мл) [21].

Для розуміння залежності статусу вітаміну D з проявами бронхолегеневої та іншої патології безперечне значення мають індивідуальні метаболічні шляхи при формуванні активних форм вітаміну D, які залежать від активності низки ферментів, зокрема від цитохрому P450 та його ізоформ. У пілотному дослідженні в Торонто (Канада) було встановлено, що низький рівень вітаміну D асоціювався з тяжким перебігом БА у дітей, причому молоді афроамериканці, що мешкають у великому місті, мають високий рівень гіповітамінозу D та частоту БА. Із наявністю БА та низьким рівнем вітаміну D асоціювався лише гомозиготний генотип цитохрому CYP2R1 (rs10766197, p = 0,044). SNYP CYP24A1 (rs2248137) (p = 0,006). У когорті хворих на БА було виявлено декілька значущих асоціацій між SNP рецептора та симптомами БА. VDR SNP FokI (rs2228570) асоціювався з більш високими показниками частоти нападів на БА у нічний час (p = 0,04), нижчими базовими рівнями спірометричних показників (p < 0,05), або з більшістю позитивних тестів на аероалергенні показники шкіри (p = 0,003) та підвищеними рівнями IgE (p < 0,001). В обговоренні автори дослідження наголошують, що варіанти генів як метаболізму вітаміну

D, так і його рецептора, пов'язані з клінічними кількісними характеристиками БА у молодих афроамериканців. Спектр цих асоціацій може бути поповнений, і це свідчить про необхідність проведення великого популяційного генетичного дослідження щодо вітаміну D у цій когорті [22].

Достатньо поглибленим є дослідження, в якому було оцінено VDR як частину хромосоми 12q та проаналізовано відповідь на асоціації поліморфізму VDR із БА та атопією в популяції засновників Квебеку (Канада). Двадцять вісім локусів були генотиповані в 582 сім'ях. У досліджуваних кандидатів поліморфізм ApaI VDR продемонстрував недостатнє успадкування алелі C у співвідношенні 4 : 5 (p = 0,01). Ця асоціація була більш вираженою в дівчат (p = 0,009). Також спостерігалися статево-специфічні асоціації між множинними поліморфізмами VDR та IgE (p = 0,006–0,01). Продемонстровано асоціацію 4 із 6 варіантів VDR з БА (p = 0,02–0,04) у когортному дослідженні (517 жінок з БА та 519 осіб без захворювання). Ці результати також свідчать, що варіанти VDR можуть впливати на БА та сприйнятливість до алергії [23].

У Коннектикуті дослідники звернули увагу і на транспорт вітаміну D. Потенційні впливи, пов'язані з вітаміном D, на запальні захворювання, такі як БА, є суперечливими, вони включають припущення, що недостатність вітаміну D пов'язана з підвищенням захворюваності на БА. Білок, що зв'язує вітамін D, транспортує його метаболіти в кровообіг. Одноклітинні поліморфізми в гені GC, які кодують білок, що зв'язує вітамін D, можуть бути пов'язані з циркулюючим рівнем метаболіту вітаміну D у здорових немовлят і малюків. Дослідники перевірили гіпотезу, що одиничні нуклеотидні поліморфізми, які кодують варіанти D432E та T436K, визначають подальший розвиток БА у здорових дітей. Отримані результати свідчать про те, що генотип GC був доступний для оцінки у 463 осіб; після первинного аналізу всіх даних аналіз обмежився переважаючою латиноамериканською популяцією (72,1 %), щоб мінімізувати потенційні заплутані наслідки етнічної приналежності. Бронхіальну астму діагностували в 87 дітей (26 %). Особи з генотипом GC, що кодує варіант ET/ET (Gc1s/Gc1s), мали менші шанси на розвиток БА, це слід трактувати як захисний ефект, порівняно з дітьми з варіантом DT/DT (Gc1f/ Gc1f). Авторами зроблено висновок, що для латиноамериканської популяції міста Нью-Хейвен, штат Коннектикут, генотип ET/ET (Gc1s/Gc1s) білка, що зв'язує вітамін D, може забезпечити захист від розвитку БА, порівняно з диким типом генотипу DT/DT (Gc1f/Gc1f) [24].

У популяції курдів дослідили шляхи молекули вітаміну D, що включали в себе сироватковий вітамін D та білок, що зв'язує вітамін D (VDBP), а також генетичні особливості VDR та VDBP у хворих на БА. Сироватковий рівень вітаміну D та VDBP вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу. VDR rs1544410, rs2228570, VDBP rs7041 оцінювали за допомогою поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів ПЛР (PCR-RFLP). Отримані результати свідчать про значне зниження рівня вітаміну D у крові хворих на БА порівняно з контролем (16,26 ± 6,76 нг/мл проти 23,05 ± 10,57 нг/мл, p = 0,001). Дослідники встановили кореляцію між рівнем вітаміну D та результатами оцінки пацієнтів (зниження рівня вітаміну D, пов'язане з функціональними результатами, включало зменшення ОФВ$_1$, ФЖЄЛ та їх співвідношення, ступінь тяжкості БА, тоді як підвищений рівень VDBP у крові не пов'язаний з цими характеристиками). Підвищений рівень VDBP у сироватці крові пацієнтів, хворих на БА порівняно з контролем (1044,60 ± 310,82 мкг/мл проти 545,95 ± 121,73 мкг/мл, p < 0,001), сприяв ризику прогресування БА в осіб з генотипами VDR rs2228570 CC та VDBP rs7041 GG (відносний ризик (OR) = 3,56, p = 0,04 та OR = 2,58, p = 0,01 відповідно). Ці результати пояснюють вплив генетичних варіацій VDR та VDBP на доповнення до динаміки концентрацій вітаміну D та VDBP у крові на ризик розвитку БА в популяції курдів [25].

Аналогічно VDR rs2228570 також був фактором ризику сприйнятливості БА у дітей кавказької популяції (OR = 1,23, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,06–1,56, p = 0,01) та алеллю (OR = 1,56, 95% ДІ 1,05–2,4, p = 0,03) моделі у пацієнтів, що свідчить про поліморфізм FokI. Проте поліморфізм ApaI має значення у дітей, хворих на БА, з Азіатського континенту. Поліморфізм BsmI незначно сприяє розвитку цього захворювання у гомозиготних дітей (OR = 1,462, 95% ДІ 1,02–2,11, p = 0,04). Між поліморфізмом TaqI та ризиком БА у дітей зв'язку не виявлено [13].

Отже, подано окремі ілюстрації щодо генетичного поліморфізму VDR, деяких ферментів його метаболізму або транспортного білка. Дослідження проводили в різних країнах планети, в різних етнічних популяціях. Часто спостерігається незначна чисельність обстежених хворих на БА, переважно дітей різного віку, що знижує інформативну цінність отриманих висновків, які відрізняються різноманітністю, та зменшує їх переконливість. Така ситуація, безумовно, націлює на подальше накопичення обсягу інформації для зменшення дискусійних аспектів щодо висвітленого нами питання.

Висновки

Переважна кількість інформації та проведені дослідження свідчать про наявний асоціативний зв'язок між недостатнім забезпеченням вітаміном D, перебігом БА та порушеною функцією легень у дітей за обструктивним типом. Результати оцінки генетичного поліморфізму VDR значно відрізняються в окремих етнічних групах населення планети, тому неможливо визначити найбільш несприятливий варіант поліморфізму. Особливості генетичних варіантів VDR в різних регіонах України невідомі.

У науковій перспективі необхідні пролонговані додаткові дослідження для остаточного визначення того, через які генетичні механізми недостатність вітаміну D, його рецептора викликають або погіршують перебіг та симптоми, пов'язані з астмою у дітей.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів та фінансової підтримки при підготовці даної статті.

Внесок співавторів у друковану роботу: О.О. Яковлева — концепція дослідження, аналіз отриманих даних, оформлення тексту; О.М. Ніколова — збір та обробка матеріалу.

Список літератури

1. Povoroznyuk V.V., Balatska N.I. Deficiency of vitamin D among Ukrainian population: risk-factors of development. Reproductive endocrinology. 2013. 5(13). 7-13. (In Ukrainian).

2. Yakovleva O.A., Konovalova N.V., Engel A. Vitamins due to evidence-based medicine positions. Medix Anti-aging. 2008. 4(04). 31-36. (In Ukrainian).

3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Full-genomic analysis of binding sites of vitamin D receptor. Medical Council. 2016. 01. 12-21. (In Russian).

4. Bhanushali A.A., Lajpal N., Kulkarni S.S. et al. Frequency of Fokl and Taql polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. Indian J. Hum. Genet. 2009. 15(3). 108-113.

5. Hopkinson N.S., Li K.W., Kehoe A. et al. Vitamin D receptor genotype influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Clin. Nutr. 2008. 87(2). 385-390.

6. Jackson A.S., Shrikrishna D., Kelly J. et al. Vitamin D and skeletal muscle and endurance in COPD. Eur. Respire J. 2013. 41. 309-316.

7. Pfeffer P.E., Hawrylowich C.M. Vitamin D and lung disease. Thorax. 2012;67(11):1018-1020.

8. Yakovleva O.A., Nikolova O.M., Doroshkevych I.A., Shcherbeniuk N.V. Genetic polymorphism of vitamin D receptor determines its metabolism and efficiency. Pain. Joints Spine. 2017. 2(7). 73-78. (In Ukrainian).

9. Feschenko Y.I. New approach to the improvement of asthma control in world practice. 2019. 4. 56-57. ISSN 2307-3373. (In Ukrainian).

10. Hou C., Zhu X., Chang X. Correlation of Vitamin D receptor with bronchial asthma in children. Exp. Ther. Med. 2018. 15(3). 2773-2776. doi: 10.3892/etm.2018.5739.

11. Velichko V.I., Pichuhina Yu.A., Bazhora Ya.I. The correlation between the VDR gene polymorphism and the level of vitamin D in children with bronchial asthma on the background of overweight or obesity. Health of Society. 2017. 4(6). 109-112. doi: 10.22141/2306-2436.6.4.2017.123505 (In Ukrainian).

12. Einisman H., Reyes M.L., Angulo J. et al. Vitamin D Levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. Pediatr. Allergy Immunol. 2015. 26(6). 545-50. doi: 10.1111/pai.12409.

13. Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: a meta-analysis. Pediatr. Pulmonol. 2017. 52(4). 423-429. doi: 10.1002/ppul.23548.

14. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T. et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy. 2016. 71(7). 1001-1009. doi: 10.1542/peds.2017-2475MMMM.

15. Yepes-Nunez J.J., Fiocchi A., Pawankar R. et al. World allergy organization — McMaster university guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Vitamin D. World Allergy Organ. J. 2016. 17(9). 17. doi: 10.1186/s40413-016-0108-1.

16. Santosa H.L.B.S., Silvab S.S., Paulab E. at al. Vitamin D receptor gene mutations and vitamin D serum levels in asthmatic children. Rev. Paul Pediatr. 2018. 36(3). 268-274. http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;3;00016

17. Arababadi M.K., Abousaidi H., Hassanshahi G. et al. Polymorphisms within exon 9, but not intron 8, of the vitamin D receptor gene are associated with asthma. Iranian journal of basic medical Science.2011. 14(3). 225-230.

18. Nabih E.S., Kamel T.B. Association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and atopic childhood bronchial asthma. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2014. 63. 547-552. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.02.012.

19. Kilic M., Ecin S., Taskin E., Sen A., Kara M. The Vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. Pediatric allergy, immunology, and pulmonology. 2019. 2(32). 63-69. doi: 10.1089/ped.2018.0948636363.

20. Bijanzadeh M., Sharifbakhsh S., Keshavarzi F., Mohammadiasl J. Vitamin D receptor gene polymorphism and asthma in Southern Iran. Current Respiratory Medicine Reviews. 2018. 15(3). 156-160. doi: 10.2174/1573398X15666181224102151.

21. Papadopoulou A., Priftis K.N. Vitamin D and vitamin D receptor in asthma and allergy. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2015. 15(10). 798. https://www.researchgate.net/publication/279808615.

22. Pillai D.K., Iqbal S.F., Benton A.S. et al. Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study. Journal of Investigative Medicine. 2011. 59(6). 938-46. doi: 10.2310/JIM.0b013e318220df41.

23. Raby B.A., Lazarus R., Silverman E.K. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2004. 170(10). 1057-65. doi: 10.1164/rccm.200404-447OC.

24. Navas-Nazario A., Li F.Y., Shabanova V. et al. Effect of vitamin D–binding protein genotype on the development of asthma in children. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2014. 112(6). 519-524. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.017.

25. Nasiri-Kalmarzi R., Abdi M., Hosseini J. et al. Association of vitamin D genetic pathway with asthma susceptibility in the Kurdish population. J. Clin. Lab. Anal. 2020. 34(1). 1-8. doi: 10.1002/jcla.23039.

Отримано/Received 14.08.2020
Рецензовано/Revised 01.09.2020
Прийнято до друку/Accepted 05.10.2020

Information about authors

O. Yakovleva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dr_yakovleva@meta.ua; phone: +38 (097) 587 06 51; http://orcid.org/0000-0001-8171-7414.

O. Nikolova, PhD student of third year study, Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; physician, doctor of admission department, Communal nonprofit enterprise Vinnytsya regional clinical hospital named after. N.I. Pirogov Vinnytsia Regional Council. e-mail: Dr.Nikolova@ukr.net; phone number: +38 (097) 996 39 08; http://orcid.org/0000-0003-2146-5109.

Яковлева О.А.[1], Николова О.М.[2]

[1]Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

[2]Коммунальное некоммерческое предприятие «Винницкая областная клиническая больница имени Н.И. Пирогова Винницкого областного совета», г. Винница, Украина

Дискуссионные проблемы генетического полиморфизма рецептора витамина D при бронхиальной астме

Резюме. В обзоре представлена информация о вариантах генетического полиморфизма рецептора витамина D, который обеспечивает непосредственные физиологические эффекты через рецепторы, локализованные в клеточном ядре. Целью статьи было ознакомление с научными достижениями в мире по поводу генетического полиморфизма рецептора витамина D и ассоциаций его полиморфизмов с бронхолегочной патологией в различных регионах планеты. Поиск научной литературы осуществлен в информационных базах данных Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, ResearchGate, РИНЦ. Регуляторные возможности активного гормонального влияния витамина D при бронхолегочной патологии, особенно при бронхиальной астме (БА), остаются среди неизученных патогенетических звеньев. В разных странах мира исследованы отдельные аллели, присущие генетике рецептора, преимущественно при БА у детей. Результаты сопоставлялись с уровнями обеспеченности витамином D, симптомами и течением БА. Они отличаются по четырем вариантам аллелей: Fok1, Apal, BsmI, TaqI. Разнообразие данных в отдельных этнических популяциях преобладает, что не позволяет получить однозначные выводы, хотя связь течения БА с дефицитным статусом витамина доминирует. Необходимо перспективное увеличение базы данных, уточнение генетических вариантов всех задействованных в метаболизме и эффектах витамина составляющих (белков-транспортеров, цитохрома P450 и рецептора витамина D), с расширением географии исследований в мире.

Ключевые слова: рецептор витамина D; генетический полиморфизм рецептора; бронхиальная астма, у детей; этнические различия полиморфизма; обзор

Olha Yakovleva[1], Olha Nikolova[2]

[1]National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

[2]Communal nonprofit enterprise Vinnytsa regional clinical hospital named after N.I. Pirogov by the Vinnytsia Regional Council, Vinnytsya, Ukraine

Controversial problems of Vitamin D receptor genetic polymorphism in patients with bronchial asthma

Abstract. The review presents information on variants of Vitamin D receptor's genetic polymorphism, ensuring the direct physiological effects of the Vitamin via stimulation of nuclear cellular mechanisms. The article was aimed at raising awareness of the global scientific advances in the field of Vitamin D receptor's genetic polymorphism and its association with bronchopulmonary pathology in various regions of the planet. The search of scientific references was carried out in the Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, Pubmed, ResearchGate, Russian Science Citation Index (RINC) information databases. The regulatory potential of the Vitamin D active hormonal effects in the bronchopulmonary pathology, especially in bronchial asthma (BA), remains unclear in terms of its pathogenetic links. Individual alleles inherent in the receptor genetics were studied, primarily in children with BA across the world. The results were compared as to levels of Vitamin D supplementation, BA symptoms and course The divergences were found in the four variants of alleles: Fok1, Apal, BsmI, TaqI. Those divergences prevail in the individual ethnic populations, limiting our capacities of drawing unambiguous conclusions, although the relationship between the course of BA and the deficient Vitamin's status remains predominant. It is necessary to widen the database prospectively, to clarify the genetic variants of all the components involved in the metabolism and the Vitamin's effects (transporter proteins, cytochrome P450 and vitamin D receptor) while the research geography is also expanding in the world.

Keywords: vitamin D receptor review; genetic polymorphism of receptor; bronchial asthma in children; ethnic differences in polymorphism

УДК 616.72-002-021.5+616.983]
DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1507.10.4.2020.220458

Івашківський О.І.[1], Карасевська Т.А.[2], Джус М.Б.[2], Новицька А.Л.[1]
[1]КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ієрсиніозний реактивний артрит: труднощі діагностики та лікування (власний досвід)

Резюме. Реактивний артрит (РеА) залишається важливою проблемою в практиці ревматолога і є одним із найбільш поширених видів гострого артриту в осіб молодого віку. Актуальність РеА пов'язана з його високою частотою, труднощами діагностики, досить частою хронізацією при недостатньо ефективному лікуванні. У статті обговорюються сучасні дані літератури щодо ієрсиніозного артриту, особливості патогенезу, діагностики та лікування. Виникнення РеА найчастіше асоційоване із шлунково-кишковою або урогенітальною інфекцією, що передує розвитку суглобового синдрому. Серед РеА, пов'язаних із кишковою інфекцією, ієрсиніозний зустрічається досить часто. Кишковий ієрсиніоз відрізняється тяжкістю, значною тривалістю перебігу з тенденцією до хронізації, залученням у патологічний процес різних органів і систем. При цьому особливості збудників ієрсиніозу в поєднанні з умовами зараження зумовлюють різноманітність клінічних проявів. Хвороба має високу асоціацію з антигеном HLA-B27. Загальними клінічними симптомами РеА є асиметричний артрит, найчастіше суглобів нижніх кінцівок, сосископодібна дефігурація пальця стопи, тендиніт, ентезит (найбільш характерним є ентезит п'яткового сухожилля), асиметричний сакроілеїт. Частота та вираженість позасуглобових проявів може бути різною: ураження очей, шкіри, слизових оболонок, урогенітального або шлунково-кишкового тракту. Препаратами першої лінії для лікування РеА є нестероїдні протизапальні засоби. Пацієнти з активним вогнищем інфекції також потребують тривалого лікування із застосуванням антибактеріальної терапії, а при хронізації артриту до терапії додають сульфасалазин. У статті наведений клінічний випадок ієрсиніозного реактивного артриту з акцентом на мультидисциплінарному підході у веденні хворого.
Ключові слова: ієрсиніозний артрит; реактивний артрит

Вступ

Реактивні артрити (РеА) залишаються важливою проблемою в практиці ревматолога. У структурі запальних захворювань суглобів вони посідають третє місце після остеоартриту та ревматоїдного артриту. Відсутність своєчасної діагностики й адекватного лікування призводить до виникнення тривалого, затяжного або рецидивуючого варіанта перебігу захворювання з переходом у хронічні форми.

РеА належать до групи серонегативних спондилоартропатій, для яких є характерними певні спільні ознаки:

— часте запальне ураження ілеосакральних суглобів (сакроілеїт) та/або хребта (спондиліт);

— переважно моно- або олігоартрит;

— ентезопатії/ентезити;

— асоціація з HLA-B27;

— негативність за ревматоїдним фактором (РФ);

— позасуглобові прояви: ураження очей, шкіри, слизових оболонок, урогенітального або шлунково-кишкового тракту.

РеА — гострий негнійний артрит, що розвивається після певних видів інфекції та тісно пов'язаний з антигеном гістосумісності HLA-B27. Виникнення РеА найчастіше асоційоване із шлунково-кишковою або урогенітальною інфекцією. Найчастішими збудниками є:

— ентерогенні РеА: *Salmonella* (різних серотипів), *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni;*

— урогенні РеА: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum;*

— тонзилогенні: *Streptococcus* та інші: *Borrelia burgdorferi*, віруси тощо.

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Боль. Суставы. Позвоночник» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Карасевська Тетяна Анатоліївна, к.м.н., доцент, кафедра внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01004; e-mail: 11karat@ukr.net; тел.: +380 (44) 287-20-40.
For correspondence: Karasevska Tetiana, MD, PhD, Associate Professor at the Department of the Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: 11karat@ukr.net; tel.: +380 (44) 287-20-40.
Full list of author information is available at the end of the article.

Діагностичні критерії РеА (за IV Міжнародною робочою класифікацією з діагностики РеА [1]:

а) **основні:**

— артрит (асиметричний, моно-, олігоартрит, ураження суглобів нижніх кінцівок);

— клінічні прояви інфекції (ентерит передує артриту на 6 тижнів, уретрит, цервіцит — зазвичай на 8 тижнів);

б) **додаткові:**

— пряме виявлення збудника;

— серологічне дослідження з видоспецифічними антисироватками, виявлення субстрату збудника за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Цікавим є історичний факт, що термін «реактивний артрит» був запропонований у 1969 році вченими P. Ahvonen, K. Sievers і K. Aho [2] саме для артритів, розвиток яких був пов'язаний з ієрсиніозним ентероколітом.

Збудником кишкового ієрсиніозу є *Yersinia enterocolitica* — грамнегативні палички родини ентеробактерій, роду *Yersinia*, що включає декілька видів бактерій, серед яких захворювання в людини можуть викликати *Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis, Y. pestis.*

Вперше *Yersinia enterocolitica* описана вченими J. Schleifstein і B. Coleman у 1939 році. Названа бактерія на честь французького мікробіолога A. Yersin, який відкрив бактерію чуми (*Y. pestis*). Ієрсинії стійкі в навколишньому середовищі, здатні до репродукції в досить широкому діапазоні температур (від 2 до 40 °С). Оптимальна температура для росту становить 2–5 °С (це мікроорганізми із психрофільними властивостями (від грецьк. psychros — «холодний», phileo — «полюбляю»), тому вони активно розмножуються за температури побутових холодильників і зимових овочесховищ, що сприяє контамінації ієрсиніями різних продуктів, особливо овочів, у процесі їх зберігання). Джерелом інфекції може бути хвора людина, тварина або ґрунт. Велике значення в поширенні інфекції мають гризуни [3]. Антигенні відмінності дають змогу виділити 9 біотипів і 76 серотипів збудника. *Y. enterocolitica* має соматичний О-антиген, деякі штами містять V-антиген вірулентності, розташований на зовнішній мембрані, а при інкубації за температури нижче 30 °С визначається також джгутиковий Н-антиген. *Y. enterocolitica* має патогенні властивості: адгезію, колонізацію на поверхні кишкового епітелію, ентеротоксигенність, інвазивність і цитотоксичність. *Y. enterocolitica* має значну патогенність, яка різною мірою виражена в різних серотипів і штамів збудника, що пояснює різноманітність клінічних форм кишкового ієрсиніозу. Найбільш патогенними сероварами для людини є О:1, 2, 3; О:3; О:9; О:13; О:20; О:21 [4].

Найчастіше ієрсиніоз зустрічається в країнах з прохолодним кліматом: у Північній та Західній Європі, Великій Британії, Японії, США, Канаді. У США та Західній Європі кишковий ієрсиніоз посідає сьоме місце у структурі гострих кишкових інфекцій і третє серед бактеріальних збудників, після сальмонельозу та кампілобактеріозу. За даними літератури, на території різних областей України зрідка реєструють епідемічні спалахи ієрсиніозу, найчастіше лікарі мають справу зі спорадичними випадками [3].

Кишковий ієрсиніоз відрізняється тяжкістю, значною тривалістю перебігу з тенденцією до хронізації, залученням до патологічного процесу різних органів і систем. При цьому особливості збудників ієрсиніозу в поєднанні з умовами зараження обумовлюють різноманітність клінічних проявів. Захворювання може як обмежуватися проявами гострої кишкової інфекції з блюванням, діареєю, так і мати більш поширені форми з ураженням мезентеріальних лімфатичних вузлів, термінальним ілеїтом, мезаденітом або навіть сепсисом. У деяких випадках перебіг інфекції нагадує гострий апендицит. Іноді розвивається респіраторний синдром з болями в горлі, почервонінням задньої стінки глотки, набряком піднебіння, кашлем та закладеністю носа. При кишковому ієрсиніозі можливий перехід інфекції в хронічну форму [5, 6].

Після інфікування *Y. enterocolitica* можливі системні прояви. У патологічний процес нерідко залучаються нирки, печінка, підшлункова залоза, серцево-судинна та нервова система. Досить часто у таких хворих, особливо у разі хронічного перебігу, виникає реактивний артрит, увеїт, ірит, кон'юнктивіт, гломерулонефрит, вузловата еритема. За даними літератури, найчастіше наявність цих проявів реєструється у HLA-B27-позитивних хворих на ієрсиніоз. Доведено тісний зв'язок між розвитком РеА та антигеном HLA-B27. Згідно з літературними даними, серед всіх пацієнтів, які після перенесеного ієрсиніозу мають РеА, близько 80 % є HLA-B27-позитивними. Для певних кишкових бактерій (*Yersinia, Salmonella*) наявність HLA-B27 є фактором, що суттєво полегшує інвазію мікроорганізмів у клітини синовіальної оболонки [7]. Антиген HLA-B27 є антигенпрезентуючою молекулою, здатною представляти артритогенні пептиди цитотоксичним CD8 Т-лімфоцитам [8]. Об'єктом лізису при цьому, ймовірно, є хондроцити, що локалізуються як в хрящовій тканині, так і в ентезисах, де також розвивається запальний процес. Розвитку постієрсиніозних артропатій сприяє гомологія між антигенами лейкоцитів HLA-B27 і Yad-адгезином ієрсиній: молекули адгезії використовують HLA-B27 як ліганд для впливу на клітини синовіальної оболонки суглоба. HLA-B27-позитивні лімфоцити при стимуляції бактеріальними ліпополісахаридами продукують підвищену кількість прозапальних факторів [9, 10].

Максимальна кількість антитіл відзначається на другому тижні захворювання, оскільки збудник містить велику кількість антигенів і стимулює активну імунну відповідь. Антитіла класу IgA синтезуються в перші дні захворювання і після одужання пацієнта циркулюють у його крові декілька місяців, а при хронічному перебігу кишкового ієрсиніозу — набагато довше.

Клінічний випадок

Пацієнт Г., 1989 р.н., госпіталізований у перше ревматологічне відділення КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» зі скаргами на біль і набряк су-

глобів лівої стопи, лівого гомілковостопного суглоба, періодичний біль у ділянці сідниць, набряк, почервоніння правого ока.

Вважає себе хворим близько 6 міс., коли вперше виник біль у лівій стопі, а згодом — набряк.

Протягом останнього місяця хворого турбує сильний біль у ділянці кульшових суглобів. Три місяці тому виник гострий іридоциклiт лівого ока. Протягом останнього місяця спостерігається почервоніння правого ока. Відзначає періодичне послаблення випорожнень, біль у лівій здухвинній ділянці.

При амбулаторному огляді хворому встановлено діагноз «спондилоартрит, периферична форма з системними проявами». З огляду на високий ступінь активності та тривалість суглобового синдрому пацієнту був призначений метилпреднізолон 8 мг, і він був направлений на госпіталізацію.

При надходженні у відділення загальний стан середньої тяжкості. Шкірні покриви й слизові оболонки бліді, висипки немає, язик вологий, дещо обкладений білим нальотом. Мигдалики не збільшені, нальоту немає. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Пульс 82 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Діяльність серця ритмічна, тони дещо приглушені, шумів немає. При аускультації легень везикулярне дихання, хрипи відсутні. Живіт при пальпації м'який, у лівій здухвинній ділянці при поверхневій і глибокій пальпації певний дискомфорт. Печінка на рівні реберної дуги, край рівний, еластичний. Селезінка не пальпується, перкуторно розміри її в межах норми. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сеча звичайного кольору. Випорожнення мають схильність до послаблення. Набряків немає.

Суглобовий статус: нормостенічної тілобудови, посилений грудний кіфоз, сплощений поперековий лордоз. При ході шкутильгає на ліву ногу. Обсяг рухів у хребті достатній. Відзначаються набряк, біль та обмеження рухів лівого надп'ятково-гомілкового суглоба, II–IV плеснофалангових суглобів стопи, дактиліт другого пальця лівої стопи; рух і пальпація суглобів болючі, обсяг рухів обмежений (рис. 1). Клінічні ознаки сакроілеїту (симптоми Кушелевського, Патріка) негативні.

Результати загальноклінічних досліджень. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 117 г/л, еритроцити — $4{,}67 \times 10^{12}$/л, лейкоцити — $5{,}7 \times 10^{9}$/л, ШОЕ — 40 мм/год, тромбоцити — 240×10^{9}/л, гематокрит — 34,3 %, палички — 5 %, сегменти — 61 %, моноцити — 24 %, лімфоцити — 8 %, еозинофіли — 2 %. Біохімічний аналіз крові: холестерин — 3,92 ммоль/л, білірубін — 11,9 мкмоль/л, креатинін — 61 мкмоль/л, АЛТ — 21 МО/мл, АСТ — 18 МО/мл, глюкоза — 4,5 ммоль/л, СРБ — 39,2 г/мл, РФ < 12 МО/мл. Загальний аналіз сечі — без клінічно значущих змін. HBsAg — не виявлений, Anti-HCV сумарний — не виявлений. Аналіз крові на антитіла до ВІЛ: антитіла не виявлені. З метою виключення реактивного артриту урогенного генезу зроблений урогенітальний зскрібок: уреаплазма, мікоплазма, хламідії — результат негативний. Результат імуногенетичного аналізу HLA-B27 позитивний.

При проведенні загальноклінічних інструментальних обстежень: ЕКГ — ритм синусовий, регулярний, ознаки ранньої реполяризації шлуночків; ЕхоКГ — пролапс мітрального клапана з регургітацією I ст.; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини — ознаки гемангіоми правої частки печінки, застійних явищ в жовчному міхурі. З огляду на наявність болю в сідницях з метою визначення змін у сакроілеальних з'єднаннях проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) здухвинно-крижових суглобів: ознаки дегенеративних змін, даних щодо сакроілеїту немає, запальні зміни здухвинно-поперекової зв'язки.

Хворого оглянув офтальмолог, висновок — фібринозно-пластичний іридоциклiт правого ока. З огляду на наявність періодичного послаблення випорожнень, болю в лівій здухвинній ділянці хворий консультований гастроентерологом, за рекомендацією якого проведені фіброгастродуоденоскопія (висновок — помірно виражений рефлюкс-гастрит, поверхневий бульбіт); колоноскопія з біопсією (висновок — ерозивний коліт). За результатами проведених досліджень та при повторній консультації гастроентеролога даних щодо запальних захворювань кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) не отримано.

Консультований інфекціоністом, який з метою виключення інфекційного ураження шлунково-кишкового тракту призначив такі обстеження: аналіз калу на яйця глистів і гельмінтів (не виявлені), бактеріальний посів калу (немає росту патогенної флори) та специфічні інфекції кишкової групи: *Brucella ab.* — результат негативний, *Shigella fl.* – результат негативний, *Yersinia enterocolitica*, антитіла IgA — 3,39 (позитивний), *Yersinia enterocolitica*, антитіла IgG — 6,11 (позитивний), *Yersinia pseudotuberculosis* — результат негативний.

З огляду на вищезазначені результати обстеження проведена повторна консультація інфекціоніста, який

Рисунок 1. Набряк лівого надп'ятково-гомілкового суглоба, II–IV плеснофалангових суглобів стопи, дактиліт 2-го пальця лівої стопи

встановив діагноз «ієрсиніоз, вторинно-вогнищева форма з системними проявами».

Таким чином, попередній діагноз був переглянутий. З огляду на характер суглобового синдрому (асиметричний олігоартрит із залученням нижніх кінцівок, дактиліт), його тривалість більше 6 міс., іридоцикліт (підтверджений офтальмологом), збільшення ШОЕ та СРБ, виявлені при МРТ-дослідженні ентезити, проте відсутність сакроілеїту та спондиліту, HLA-B27-позитивність, виявлення *Yersinia enterocolitica* та висновок інфекціоніста встановлено остаточний клінічний діагноз — реактивний ентерогенний (ієрсиніозний) артрит, хронічний перебіг, помірний ступінь активності, з ураженням лівого гомілковостопного суглоба, плеснофалангових суглобів лівої стопи, дактиліт 2-го пальця лівої стопи, рентген-стадія I, ФНС II ст., фібринозно-пластичний іридоцикліт правого ока. HLA-B27-позитивність. Ієрсиніоз, вторинно-вогнищева форма.

Пацієнту призначено лікування: ципрофлоксацин 500 мг двічі на добу впродовж 14 днів, еторикоксиб 90 мг протягом 14 днів, сульфасалазин по 1 г 2 рази на добу тривало, омепразол 20 мг на добу 14 днів, офтальмологом рекомендовані броксинак, дексапол, атропін за схемою, метилпреднізолон поступово відмінений.

Впродовж двох тижнів лікування всі симптоми повністю регресували, пацієнт виписаний у задовільному стані. При спостереженні у динаміці рецидивів захворювання не було. Хворому рекомендовано продовжити прийом сульфасалазину до 6 місяців.

Висновки

Таким чином, суглобовий синдром у поєднанні з кишковими розладами потребує детального обстеження із залученням спеціалістів суміжного профілю з метою остаточної верифікації діагнозу. Необхідно пам'ятати, що ієрсиніоз відрізняється значною тривалістю перебігу з тенденцією до хронізації, залученням в патологічний процес різних органів і систем (в першу чергу суглобів, очей, шкіри). Наведений клінічний випадок також демонструє, що в деяких ситуаціях ревматологи повинні проводити диференціальну діагностику всередині однієї групи захворювань зі спільними клінічними ознаками, оскільки лікування цих нозологічних форм є різним.

Препаратами першої лінії для лікування РеА є нестероїдні протизапальні засоби. Можливе однократне локальне ін'єкційне застосування глюкокортикоїдів за умови резистентного суглобового синдрому. Обов'язковою також є санація вогнища інфекції з використанням етіотропної антибіотикотерапії. У разі хронічного перебігу, рецидивуючого характеру або за наявності позасуглобових проявів призначають базисну терапію — сульфасалазин.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і фінансової підтримки при отриманні результатів та написанні даної статті.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті: *Івашківський О.І.* — концепція та дизайн роботи, аналіз і узагальнення даних про пацієнта; *Карасевська Т.А.* — аналіз даних зарубіжних і вітчизняних літературних джерел, написання тексту статті; *Джус М.Б.* — дизайн роботи, корекція тексту статті; *Новицька А.Л.* — робота з пацієнтом (збір анамнезу захворювання, даних інструментальних і лабораторних досліджень), опис результатів досліджень та отриманих даних про пацієнта щодо клінічного випадку.

Список літератури

1. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., SieperJ. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999. The Journal of Rheumatology. 2000. № 27(9). P. 2185-2192.

2. Ahvonen P., Sievers K., Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. Acta Rheumatol. Scand. 1969. № 15(3). P. 232-253.

3. Васильєва Н.А., Легеза К.М., Івахів О.Л., Вишневська Н.Ю. Спорадичні єрсиніози: труднощі діагностики і лікування. Інфекційні хвороби. 2012. № 4. С. 59-62.

4. В'ялих Ж.Е., Яковенко Т.Б., Дробот О.В. Серологічна належність штамів *Yersinia enterocolitica*, виділених з різних об'єктів на території України. Профілактична медицина. 2009. № 4(8). С. 36-38.

5. Дубинська Г.М., Рябоконь О.В. Клінічна характеристика генералізованої форми кишкового єрсиніозу. Патология. 2009. № 6(1). С. 105-106.

6. Домашенко О.М. Генералізовані форми єрсиніозу і псевдотуберкульозу: клініко-патогенетичні та епідеміологічні особливості, оптимізація лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 2009. 36 с.

7. Sobao Y., Tsuchiya N., Takiguchi M. et al. Overlapping peptide–binding specificities of HLA-B27 and B39. Arthritis Rheum. 1999. № 42. P. 175-181.

8. Sibilia J., Libmach F.X. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? Ann. Rheum. Dis. 2002. № 61. P. 580-587.

9. Cohen Su.E., Bodmer H.C. Cytotoxic T lymphocytes recognize and lyse chondrocytes under inflammatory, but not non-inflammatory conditions. Immunology. 2003. № 109. P. 8-14.

10. Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. HLA-B27-associated reactive arthritis: Pathogenetic and clinical considerations. Clin. Microbiol. Rev. 2004. № 17(2). P. 348-369.

Отримано/Received 13.11.2020
Рецензовано/Revised 26.11.2020
Прийнято до друку/Accepted 03.12.2020

Information about authors

Oleksiy Ivashkivskyi, MD, PhD, Chief of the Rheumatology Department, Olexandrivska Clinical hospital, Kyiv, 01601, Ukrane; e-mail: ivashkivskyy@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1487-1902.
Tetiana Karasevska, MD, PhD, Associate Professor at the Department of the Internal Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 11karat@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3687-6218.
Marta Dzhus, MD, PhD, Professor, Rheumatology Department, Chair of Internal Medicine, Bohomolets National Medical University, Kyiv, 01004, Ukrane; e-mail: dzhusm@yahoo.co.uk; https://orcid.org/0000-0002-7500-8520.
Hanna Novytska, MD, Rheumatology Department, Olexandrivska Clinical hospital, Kyiv, 01601, Ukrane; e-mail: tsybaal@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1630-8793.

Ивашковский А.И.[1], Карасевская Т.А.[2], Джус М.Б.[2], Новицкая А.Л.[1]
[1]КНП «Александровская клиническая больница г. Киева», г. Киев, Украина
[2]Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Иерсиниозный реактивный артрит: трудности диагностики и лечения (собственный опыт)

Резюме. Реактивный артрит (РеА) остается важной проблемой в практике ревматолога и является одним из самых распространенных видов острого артрита у лиц молодого возраста. Актуальность РеА связана с его высокой частотой, трудностями диагностики, достаточно частой хронизацией при недостаточно эффективном лечении. В статье обсуждаются современные данные литературы об иерсиниозном артрите, особенностях патогенеза, диагностики и лечения. Возникновение РеА чаще всего ассоциировано с желудочно-кишечной или урогенитальной инфекцией, которая предшествует развитию суставного синдрома. Среди РеА, связанных с кишечной инфекцией, иерсиниозный артрит встречается достаточно часто. Кишечный иерсиниоз отличается тяжестью, значительной длительностью течения с тенденцией к хронизации, вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. При этом особенности возбудителей иерсиниоза в сочетании с условиями заражения обусловливают разнообразие клинических проявлений. Болезнь имеет высокую ассоциацию с антигеном HLA-B27. Общими клиническими симптомами РеА являются асимметричный артрит, чаще суставов нижних конечностей, сосископодобная дефигурация пальца стопы, тендинит, энтезит (наиболее характерен энтезит пяточного сухожилия), асимметричный сакроилеит. Частота и выраженность внесуставных проявлений могут быть различными: поражение глаз, кожи, слизистых оболочек, урогенитального или желудочно-кишечного тракта. Препаратами первой линии в лечении РеА являются нестероидные противовоспалительные средства. Пациенты с активным очагом инфекции также требуют длительного лечения с применением антибактериальной терапии, а при хронизации артрита к терапии добавляют сульфасалазин. В статье изложен клинический случай иерсиниозного реактивного артрита с акцентом на мультидисциплинарном подходе в ведении больного.

Ключевые слова: иерсиниозный артрит; реактивный артрит

O.I. Ivashkivskyi[1], T.A. Karasevska[2], M.B. Dzhus[2], H.L. Novytska[1]
[1]Communal non-commercial institution "Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine
[2]O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Yersinosis-related reactive arthritis: diagnostic and treatment constraints (individual experience)

Abstract. Reactive arthritis (ReA) remains an important problem in the practice of rheumatology, and is one of the most common types of acute arthritis in young people. The relevance of ReA is due to its high frequency, difficulties of diagnosis, a chronicity with an insufficiently effective treatment. The article discusses current literature data on Yersinia arthritis, features of pathogenesis, diagnosis and treatment. The occurrence of ReA is most often associated with gastrointestinal or urogenital infection, which precedes the development of joint syndrome. Among the ReAs associated with intestinal infection, Yersinia is quite common. Intestinal yersiniosis is severe, has a significant duration with a tendency to chronicity, involvement of various organs and systems in the pathological process. The features of Yersiniosis pathogens in combination with infectious conditions cause a wide variety of clinical manifestations. The disease has a frequent association with HLA-B27 antigen. Among the common clinical symptoms of ReA there are asymmetric arthritis of the lower extremities, sausage-like toe deformity, tendonitis, enthesitis (most commonly heel tendon enthesitis), and asymmetric sacroiliitis. The frequency and severity of extra-articular manifestations may be different: lesions of the eyes, skin, mucous membranes, urogenital or gastrointestinal tract. First-line drugs in the treatment of ReA are NSAIDs. Patients with an active source of infection also require a long-term treatment with antibacterial therapy, sulfosalazine is added in case of a chronic arthritis. The article presents a clinical case of Yersiniosis reactive arthritis, emphasizes the multidisciplinary approach in the management of the patient.

Keywords: Yersiniosis arthritis; reactive arthritis

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ PAIN. JOINTS. SPINE

УДК 616.31:616.316-008.6 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1507.10.4.2020.220459

Егудина Е.Д.[1], Триполка С.А.[2], Тер-Вартаньян С.Х.[1]
[1]Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина
[2]Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», г. Харьков, Украина

Клинический случай развития В-клеточной лимфомы у пациентки с оверлап-синдромом первичного синдрома Шегрена и склередемы Бушке

Резюме. Представлено описание клинического случая развития В-клеточной лимфомы у пациентки с оверлап-синдромом первичного синдрома Шегрена (ПСШ) и склередемы Бушке (СБ). Склередема Бушке — редкое заболевание, характеризующееся диффузным индуративным отеком и уплотнением кожи. Принята условная классификация этого заболевания в зависимости от этиологического фактора: тип 1 — ассоциированный с инфекционным заболеванием; тип 2 — с парапротеинемией и тип 3 — с сахарным диабетом. Существуют очень редкие случаи, связанные со злокачественными новообразованиями или аутоиммунными заболеваниями. Данный клинический случай описывает редкое сочетание СБ с аутоиммунным заболеванием — ПСШ, что подчеркивает важность изучения других ассоциаций СБ, в частности с аутоиммунными заболеваниями, для обеспечения надлежащего ведения и лечения таких пациентов. Заболевание у пациентки 51 года дебютировало с плотного отека лица, сухости кожи, синдрома «сухого глаза» и ощущения песка в глазах, повышения температуры до субфебрильных цифр и плотных образований кожи в области декольте, молочных желез и межлопаточной области, что патогистологически было расценено как СБ. Выявлены лимфаденопатия, ксерофтальмия, сиалоаденит, синдром Рейно, диагностировано поражение легких (альвеолит и бронхиолит), позитивные ANA, anti-SSa/La, anti-SSb/Ro. На основании данного симптомокомплекса пациентке был установлен диагноз «оверлап СБ с ПСШ». Применение комбинированной терапии метотрексатом и метилпреднизолоном позволило снизить активность заболевания, клинические и лабораторные проявления болезни. Однако через 9 месяцев после появления первых кожных симптомов возникло выбухание левого глаза, распространенная лимфаденопатия. При патогистологическом обследовании установлен диагноз неходжкинской В-клеточной лимфомы. Применение терапии ритуксимабом привело к значительному регрессу опухоли орбиты. Актуальность данного клинического наблюдения — не только в редкости сочетанной патологии, но и в необходимости проведения ранней диагностики развития лимфомы на фоне ПСШ, на основании факторов риска, к которым относят низкий уровень C_4 и/или C_3, увеличение околоушных слюнных желез, криоглобулинемию, спленомегалию, персистирующую системную активность и лимфаденопатию, так как частота данного заболевания достаточно высока в этой популяции пациентов.

Ключевые слова: склередема Бушке; синдром Шегрена; лимфома; оверлап-синдром; клинический случай

Введение

Прогресс в изучении системной склеродермии и склеродермоподобных состояний с выделением различных клинических форм, процесс дифференцировки и уточнение сущности нозологий наряду с появлением новых форм индуцированной склеродермии привели к понятию о склеродермической группе болезней. Согласно современным представлениям, термин «склеродермия» объединяет широкий круг заболеваний склеродермической группы: системная и очаговая склеродермия, диффузный эозинофильный фасциит, индуцированная склеродермия — химическая, лекарственная, паранеопластическая или опухоль-ассоциированная склеродермия и псевдосклеродермии.

К группе склеродермоподобных заболеваний относится и редкое заболевание — склередема Бушке (СБ) (отечная склеродермия, прогрессирующая доброкачественная подкожная индурация, склередема взрослых) [1].

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Боль. Суставы. Позвоночник» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Егудина Елизавета Давидовна, доктор медицинских наук, профессор образовательного центра, Клиника современной ревматологии, Днепровская набережная, 25, г. Киев, 49000, Украина; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; контактный тел. +38(099)0595475.
For correspondence: Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Dniprovska embankment, 25, Kyiv, Ukraine; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; phone +38(099)0595475.
Full list of author information is available at the end of the article.

Склередема Бушке — редкое заболевание, характеризующееся диффузным индуративным отеком и уплотнением кожи, обычно протекающее с вовлечением кожи лица, шеи, плечевого пояса и верхней части туловища, с доминированием патологического процесса в подкожной клетчатке. Оно может разрешиться спонтанно в течение 2 лет или иметь прогрессирующее и стойкое течение с потенциальным летальным исходом [2]. Традиционно это заболевание в зависимости от этиологического фактора классифицируют на три типа: тип 1, которому обычно предшествует инфекционное заболевание с лихорадкой; тип 2 связан с парапротеинемией, а тип 3 связан с сахарным диабетом [2]. Очень редкие случаи связаны со злокачественными новообразованиями (рак желчного пузыря) или аутоиммунными заболеваниями) [3–5]. Среди аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с СБ, выделяют ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты и первичный синдром Шегрена (ПСШ).

Первичный синдром Шегрена — это системное аутоиммунное заболевание, которое имеет множество клинических проявлений, со спектром от сухого синдрома до системных экстрагландулярных поражений [6]. И если сухой синдром прежде всего влияет на качество жизни и может вызывать местные поражения с вовлечением слизистых оболочек, то системное поражение определяет прогноз заболевания. Риск развития лимфомы у пациентов с ПСШ увеличивается с 3 % в первые 5 лет до 9,8 % через 15 лет, то есть в 40 раз превышает популяционный риск [7]. Наличие лимфаденопатии, постоянное увеличение околоушной железы, пальпируемая пурпура, низкий уровень C_4 в сыворотке и криоглобулинемия являются предикторами повышенного риска развития этого осложнения и могут повышать риск развития лимфомы в 5 раз [8]. Средний возраст начала заболевания — около 50 лет, и диагноз СШ обычно предшествует лимфоме в среднем на 7 лет [8]. Наиболее распространенные локализации включают околоушную железу и другие слюнные железы, за которыми следуют орбиты, желудок, щитовидная железа, легкие и верхние дыхательные пути и редко другие места [7].

Клинический случай

Представлен клинический случай развития В-лимфомы у больной с оверлап-синдромом ПСШ и СБ.

Пациентка 51 года обратилась на прием к ревматологу в клинику современной ревматологии 25.10.2019 с жалобами на плотный отек лица, сухость кожи, сухость в глазах, ощущение песка в них, повышение температуры до субфебрильных цифр, плотные образования кожи с гиперемией в области декольте, молочных желез, межлопаточной области диаметром до 10 см. Болеет в течение 3 месяцев. Пациентка была обследована: в общем анализе крови обращает на себя внимание тромбоцитопения до 110 • 10^{12}/л, лейкопения 3,15 • 10^{9}/л, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30 мм/час, биохимический анализ крови — без патологии. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез и щитовидной железы 07.10.2019: все слюнные железы выраженно рыхлой структуры, крупноячеистые, по типу «губки», сиалоаденит всех групп слюнных желез, гиперплазия лимфатических узлов шеи, многоузловой зоб, лимфаденопатия шеи. УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от 09.10.2019: спленомегалия, лимфаденопатия в брюшной полости — лоцируются лимфоузлы воспалительной эхоструктуры в воротах печени, наибольший под левой долей — 4–16 мм.

Рентгенография органов грудной клетки от 23.10.2019: внутригрудная лимфаденопатия (бифуркационные лимфатические узлы до 14 мм, другие группы до 10 мм). Проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и органов брюшной полости, 25.10.2019: в легких преимущественно в $S_{4,\ 5}$ билатерально определяются множественные мелкие очаги с нечеткими контурами размерами до 1 мм, окруженные изменениями по типу матового стекла, субплеврально справа в $S_{1,\ 3,\ 4}$ — единичные узелковые уплотнения до 3 мм, по ходу междольковой плевры билатерально — узелковые уплотнения до 3,5 мм. Определяются единичные воздушные полости до 9 мм. Визуализируются единичные паратрахеальные, парааортальные и бифуркационные лимфатические узлы до 4–9 мм. Определяется уплотнение клетчатки в подмышечных областях с наличием лимфатических узлов до 7–13–15 мм. В верхнелатеральном квадранте правой и левой молочных желез определяются участки консолидации с более интенсивным накоплением контраста размерами до 10–13 мм. Уплотнение кожи на уровне молочных желез билатерально, симметрично. На уровне тела грудины, T_{1-3} справа от остистых отростков, определяется уплотнение подкожной жировой клетчатки передней и задней грудной стенки. Увеличение размеров селезенки 104–154–140 мм, парааортально/кавально — множественные лимфатические узлы с нечеткими контурами до 8–12 мм. КТ-признаки бронхиолита/альвеолита. Выводы: очаговая патология легких неспецифического характера. Спленомегалия. Аденопатия лимфатических узлов забрюшинного пространства. Образования молочных желез. Узловой зоб. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 18.10.2019: признаки мелкоочагового поражения головного мозга сосудистого генеза, умеренного расширения субарахноидальных пространств как начальных проявлений дисциркуляторной (церебральной микроангиопатии) энцефалопатии. Консультирована неврологом 19.10.2019: церебральная микроангиопатия неуточненная, цервикокраниалгия.

На консультации у ревматолога 25.10.2019 при объективном исследовании выявлено: при осмотре — плотный отек кожи лица, увеличение околоушных слюнных желез, плотные гиперемированные очаги до 3 см в диаметре в области обеих молочных желез, декольте и межлопаточной области, увеличение щитовидной железы 1-й степени (рис. 1, 2). Увеличение подчелюстных и шейных лимфатических желез до 1,5 см. При аускультации легких и сердца патологии не выявлено. Пальпация живота безболезненна, печень

не увеличена, пальпируется нижний полюс селезенки, кишечник обычных пальпаторных свойств.

С учетом изменений на КТ ОГК, ОБП, лимфаденопатии, образований на коже был сделан вывод о том, что следует исключить саркоидоз с поражением кожи и легких, а также паранеопластическую патологию. Рекомендована консультация пульмонолога, фтизиатра, онколога с проведением биопсии образований кожи.

Патогистологическое исследование кожи от 11.11.2019: вся ткань дермы в состоянии отека, в слоях коллагеновых волокон ближе к эпидермису — значительные дегенеративно-дистрофические изменения с частичной деструкцией волокон. В более глубоких слоях дермы — загрубевшие коллагеновые волокна с дегенерацией, обеднение придатков кожи. Периваскулярная инфильтрация лимфоидными клетками по типу узелков, наличие коллагеновых и муциновых депозитов в дерме. Такие же инфильтраты — вокруг структуры волоса. Выводы: изменения кожи соответствуют варианту склередемы взрослых Бушке. Имеет место слизисто-кожно-лимфоидный синдром как проявление системного заболевания соединительной ткани.

Осмотрена пульмонологом: данных о саркоидозе, туберкулезе нет. Осмотрена онкогематологом: данных об онкопатологии нет. Выводы были сделаны на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Пациентка повторно обратилась к ревматологу 20.11.2019. Рекомендовано дообследование на антинуклеарные антитела и анти-SSa/Ro и анти-SSb/La, исследование функции щитовидной железы и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), консультация окулиста с проведением теста Ширмера, капилляроскопия.

Капилляроскопия от 24.11.2019: при анализе капиллярного кровотока отмечаются признаки спазма капиллярных петель мелкого диаметра, капилляры преимущественно короткие и средние по длине — до 70 %, регистрируются короткие по длине, незначительно извитые по типу спиралей, знаков параграфа капиллярные петли преимущественно мелкого и среднего калибра — 30 %. Регистрируются множественные аваскулярные поля в 1-м и 2-м эшелоне — на 2–5-м пальцах обеих кистей (преимущественно на левой кисти склеродермический паттерн). Удельный вес капилляров незначительно снижен на 2-м пальце левой кисти и на 5-х пальцах обеих кистей (4–5 капиллярных петель на 1 мм^2), скорость капиллярного кровотока незначительно снижена. Индекс извитости капилляров — 30 %. Синдром Рейно 1–2-й степени. Спастический тип микроциркуляции. Признаки медленно прогрессирующего типа ССД.

Антинуклеарные антитела (ANA) от 21.11.2019 — 1 : 1200; обнаружены в высоком титре анти-SSa/Ro (50 МЕ/мд) и анти-SSb/La (46 МЕ/мл). Функция щитовидной железы не нарушена, повышен титр АТ к ТПО (150 МЕ/мл). Ревматоидный фактор — 12 МЕ/мл. Консультирована окулистом: синдром «сухого глаза», тест Ширмера 1 мм за 5 минут.

Исходя из полученных данных, при повторном осмотре 18.12.2019 был установлен диагноз: оверлап-синдром склередемы Бушке (плотный отек лица, очаговые уплотнения в области спины, декольте, молочных желез) и первичного синдрома Шегрена с поражением слюнных желез (сиалоаденит), легких (альвеолит), сосудов (синдром Рейно), ретикулоэндотелиальной системы (лимфаденопатия, спленомегалия), щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз), сухим синдромом (ксерофтальмия), иммунологическим (ANA, anti-SSa/La, anti-SSb/Ro) и гематологическим (тромбоцитопения, лейкопения) синдромами.

Рекомендован прием метилпреднизолона 12 мг в сутки, метотрексата 10 мг 1 раз в неделю с повышением через 2 недели до 15 мг 1 раз в неделю, фолиевой кислоты 5 мг через 24 часа после приема метотрексата 1 раз в неделю, препаратов кальция (1200 мг) и витамина D (800 мг) 1 раз в сутки, местно на кожные очаги мази с мометазоном, местно капли искусственной слезы.

Выбор терапии метилпреднизолоном и метотрексатом был основан на приведенных клинических на-

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки на фоне дообследования и лечения

Показатели / Дата	21.10.2019	17.12.2019	09.01.2020	11.02.2020	17.03.2020	19.05.2020
Лейкоциты, 10^9/л	3,15	4,89	8,02	6,14	5,27	5,5
Нейтрофилы, %	65	63	76,2	50	30	32
Лимфоциты, %	20	18	16,5	28	58	56
Эозинофилы, %	1,3	1,5	1,5	3	2	2
Эритроциты, 10^{12}/л	4,0	4,45	4,33	4,61	4,47	4,5
Гемоглобин, г/л	111	127	127	132	137	136
Тромбоциты, 10^{12}/л	110	131	133	133	137	127
СОЭ, мм/час	30	20	16	8	2	8
АлТ, МЕ	14	21	16	12	18	18
АсТ, МЕ	19	19	15	12	14	14
Креатинин, мкмоль/л	79	70	65	65	69	70
Глюкоза, ммоль/л	4,2	4,3	4,2	4,5	4,4	4,8
Общий белок, г/л	66	68	67	70	72	73

Примечания: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АсТ — аспартатаминотрансфераза; АлТ — аланинаминотрансфераза; МЕ — международные единицы.

блюдениях и сериях случаев в медицинской базе данных PubMED по ключевым словам «Sjogren's syndrome and scleredema adultorum of Buschke» и рекомендациям EULAR 2019 по менеджменту пациента с СШ [9]. В табл. 1 представлена динамика лабораторных показателей пациентки.

На фоне приема метотрексата, метилпреднизолона в течение первых 2 месяцев отмечалось уменьшение отека кожи лица, отека слюнных желез, регресс кожных образований (рис. 3), нормализация СОЭ и уровня лейкоцитов. Учитывая значительное улучшение клинической картины, отсутствие жалоб, начали снижение метилпреднизолона по 2 мг в 2 недели с февраля 2020 года и с апреля по 2 мг в месяц до полной отмены в мае 2020 года. Терапия метотрексатом 15 мг в неделю продолжена.

Рисунок 1. Плотный отек лица. Отек околоушных слюнных желез (ноябрь 2019 г.)

Суммарные дозы метотрексата и метилпреднизолона, полученные пациенткой в течение 7 месяцев до появления признаков лимфомы в июле 2020 года, составили 420 и 1900 мг соответственно.

В процессе наблюдения за пациенткой в общем анализе крови с марта 2020 г. наблюдалась тенденция к нейтропении и лимфоцитозу. А в июле 2020 года пациентка отметила выбухание левого глаза (рис. 4). Никаких общих симптомов (лихорадка, общая слабость, повышенная потливость) не наблюдалось. Кожные высыпания — без динамики. 17.07.2020 проведена КТ орбиты, органов грудной клетки и брюшной полости: в левой орбите между латеральными и верхними прямыми мышцами, прилегая к верхнелатеральному отделу глазного яблока, определяется дополнительная мягкотканная масса размерами 6–16–14 мм, неотделимая от верхней слезной железы, аналогично которой накапливает контраст, дифференциация контуров указанных мышц на этом уровне снижена. Определяются множественные лимфатические узлы шеи с двух сторон, максимальный из группы подбородочных — до 4 мм, подчелюстных — до 7 мм, верхних яремных — до 7 мм, нижних яремных — до 7 мм, дорсальных — до 5 мм, надключичных — до 5 мм. В средостении визуализируются периваскулярные, аортопульмональные, бронхопульмональные, бифуркационные лимфатические узлы до 9 мм. Со стороны легких отмечена положительная динамика: инфильтративные изменения не обнаруживаются. Положительная динамика со стороны аксиллярных областей билатерально вследствие уменьшения отека жировой ткани, уменьшения ее размеров,

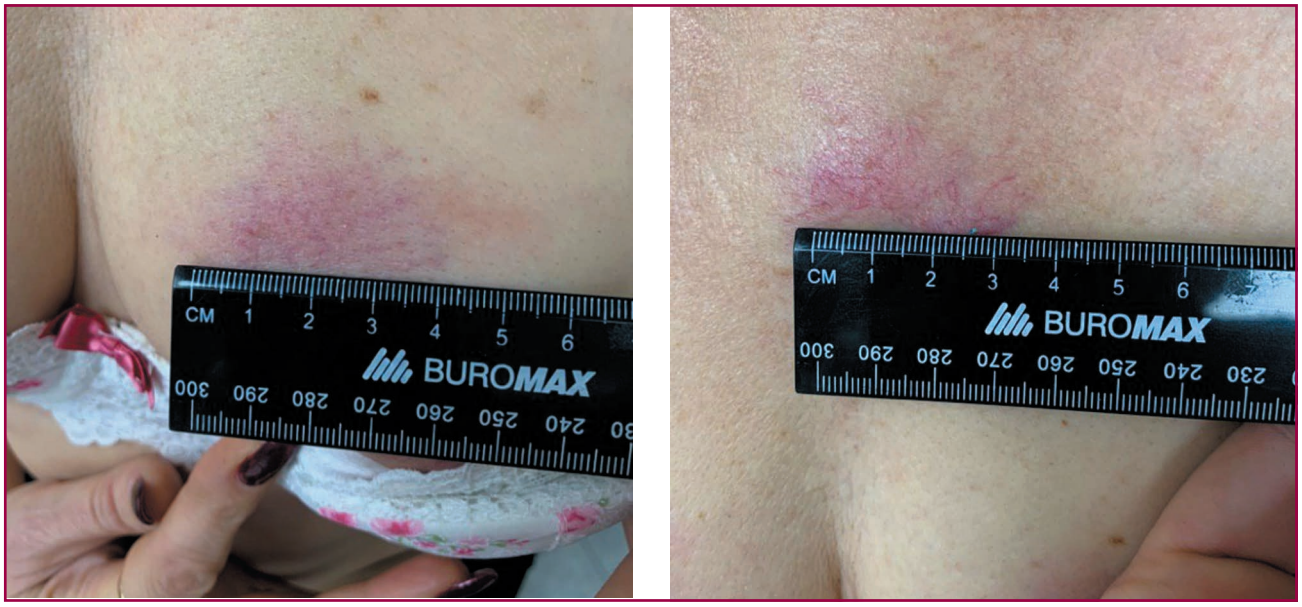


Рисунок 2. Плотные гиперемированные образования, подкожные образования в области декольте и левой молочной железы (ноябрь 2019 г.)

уменьшение толщины кожи передней грудной стенки. В верхнелатеральном квадранте правой молочной железы сохраняется узелковое утолщение 6–10 мм с положительной динамикой за счет уменьшения размеров и плотности. Сохраняются узелковые изменения щитовидной железы. Гепатоспленомегалия (длина правой доли печени 201 мм, селезенка 49–130–141 мм). Множественные лимфоузлы в гепатодуоденальной связке — до 10 мм, забрюшинные — до 7 мм, малого таза (общие и внешние подвздошные) — до 8 мм.

Проведено патогистологическое исследование опухоли орбиты. Гистологический пунктат новообразования левой орбиты (30.07.2020) — скопление полиморфных клеток с неоднородными гиперхромными ядрами, патогномоничными для лимфомы. Проведена пункция костного мозга и иммуногистохимический анализ клеток опухоли орбиты. В клетках опухоли определяется положительная мембранная реакция с CD20, CD23, bd2. В части клеток опухоли определяется положительная мембранная реакция с CD11c. Клетки опухоли негативны к CD123, DBA44, аннексину Ф1, CD10, CD30, SOX-11, циклинам D1, CD3, CD5. С учетом результатов гистологического и иммуногистохимического исследования имеет место поражение костного мозга В-клеточной лимфомой, фенотип которой характерен для нодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны. Пациентка консультирована онкогематологом, установлен диагноз неходжкинской В-клеточной лимфомы маргинальной зоны орбиты и селезенки (NMZL), IVa стадия, с поражением костного мозга. Согласно рекомендациям онкогематолога, терапия метотрексатом была приостановлена, начата терапия ритуксимабом 1 г в 2 недели дважды. 1.08.2020 и 25.08.2020 проведено 2 введения, отмечается значительный регресс опухоли орбиты. Пациентка находится под наблюдением онкогематолога и ревматолога.

У пациентов с ПСШ может развиться большое количество системных проявлений как в виде клинических манифестаций, являющихся первыми признаками заболевания, так и появляющихся в процессе развития заболевания [10]. Системные проявления, приводящие к преждевременной и высокой смертно-

Рисунок 4. Уменьшение отечности лица и отека околоушных слюнных желез, но появление выбухания левого глаза (июль 2020 г.)

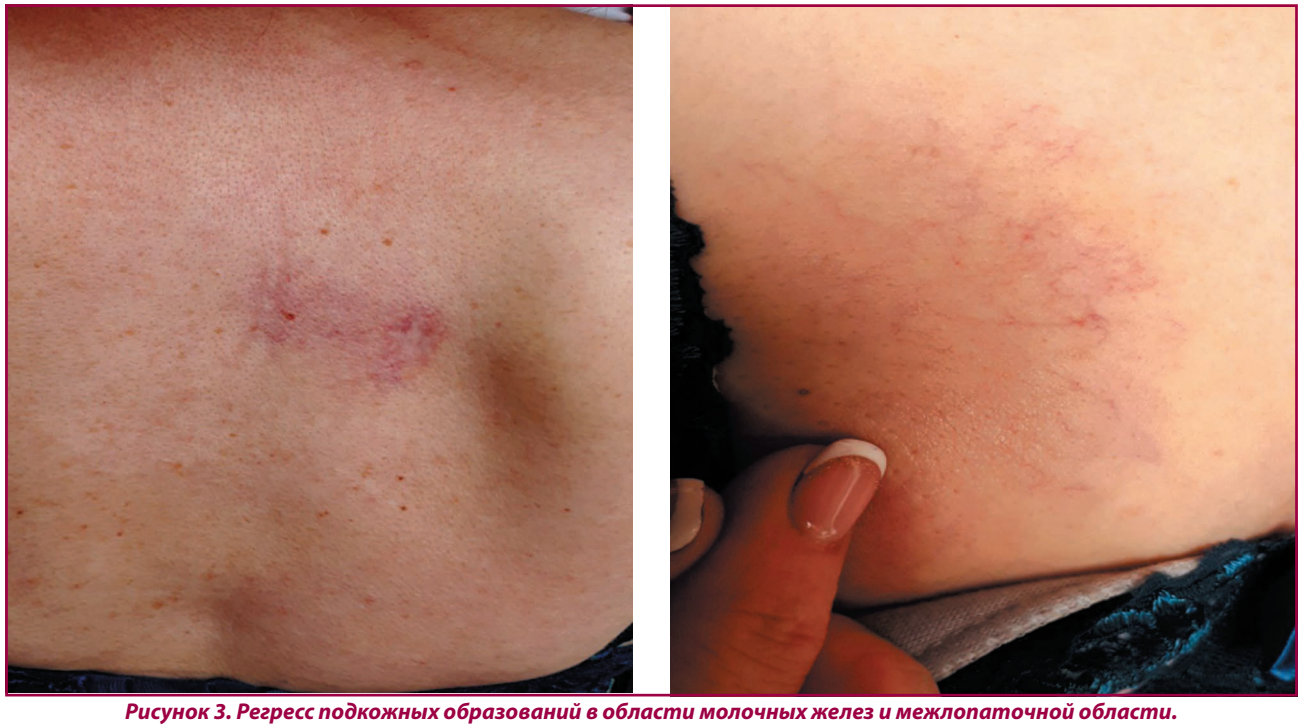


Рисунок 3. Регресс подкожных образований в области молочных желез и межлопаточной области. Уменьшение их в размере, уменьшение плотности и гиперемии (апрель 2020 г.)

сти пациентов с ПСШ, — это криоглобулинемический васкулит, интерстициальное заболевание легких и лимфома [11]. Следует отметить, что пациенты с ПСШ имеют более высокий риск развития лимфомы, чем пациенты с другими аутоиммунными заболеваниями: в 7 и 4 раза выше, чем у пациентов с системной красной волчанкой и РА соответственно, и в 10 раз выше, чем у здоровых [12]. В недавних исследованиях, посвященных изучению роли прогностических маркеров в развитии ПСШ-ассоциированных лимфом, предлагается синергетическая модель риска, поскольку чем больше прогностических факторов у пациентов, тем выше риск развития лимфомы. S. Fragkioudaki и соавт. (2016) [13] предложили предиктивный показатель риска развития неходжкинской лимфомы (НХЛ), включающий семь прогностических маркеров: низкий уровень C_4 и/или C_3, увеличение околоушных слюнных желез, криоглобулинемия, спленомегалия, системная активность и лимфаденопатия. Было обнаружено, что у пациентов с не менее чем тремя факторами вероятность развития НХЛ составляет 40 % и 100 % у тех, кто имеет все семь прогностических факторов. W. Zhang и соавт. (2010) [14] сообщили, что риск возникновения злокачественных новообразований был увеличен примерно в 30 раз у пациентов с тремя или более факторами риска, в 3 раза — с одним фактором риска по сравнению с пациентами без таковых. У нашей пациентки имелось 4 из предложенных факторов риска — увеличение околоушных слюнных желез, спленомегалия, системная активность и лимфаденопатия.

Выводы

Таким образом, данный клинический случай описывает редкое сочетание СБ с аутоиммунным заболеванием — ПСШ. В литературе мы нашли только одно клиническое наблюдение ассоциации СБ со вторичным синдромом Шегрена (с сопутствующим РА) [4] и одно — с первичным СШ [5]. Это подчеркивает важность изучения других ассоциаций СБ, в частности с аутоиммунными заболеваниями, для обеспечения надлежащего ведения и лечения таких пациентов. Кроме того, риск развития лимфомы на фоне ПСШ достаточно высок, что подразумевает повышенную онконастороженность практикующих врачей в отношении вероятного развития и целенаправленного исключения лимфом у пациентов с ПСШ с проведением оценки факторов риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Источники финансирования — нет.

Вклад каждого автора: *Егудина Е.Д., Триполка С.А.* — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных; *Егудина Е.Д.* — сбор данных, написание статьи; *Тер-Вартаньян С.Х.* — редактирование статьи.

Список литературы

1. Lewerenz V., Ruzicka T. Scleredema adultorum associated with type 2 diabetes mellitus: a report of three cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007. 21. 560-561. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01959.x.
2. Beers W.H., Ince A., Moore T.L. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2006. 35. 355-359. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.01.004.
3. Manchanda Y., Das S., Sharma V.K., Srivastava D.N. Scleredema associated with carcinoma of the gall bladder. Br J Dermatol. 2005. 152. 1373-1374.
4. Miyagawa S., Dohi K., Tsuruta S., Shirai T. Scleredema of Buschke associated with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. Br J Dermatol. 1989. 121. 517-520.
5. Lima S.O., Britto Aragã J.F., Neto J.M. et al. Scleredema associated with Sjögren's syndrome. An Bras Dermatol. 2015. 90. 81-83. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153779.
6. Brito-Zerón P., Baldini C., Bootsma H. et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016. Article number 16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47.
7. Solans-Laque R., Lopez-Hernandez A., Bosch-Gil J.A. et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2011. 41. 415-423. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04 .006.
8. Golovach I.Yu., Yehudina Ye.D. Prognostic markers of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. Practical oncology. 2019. 2. 9-23. doi: 10.22141/2663-3272.2.3.2019.186472.
9. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Bombardieri S. et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020. 79(1). 3-18. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216114.
10. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Siso-Almirall A., Bosch X. Primary Sjogren syndrome. BMJ. 2012. 344. 3821. doi: 10.1136/bmj.e3821.
11. Theander E., Manthorpe R., Jacobsson L.T. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: A prospective cohort study. Arthritis Rheum. 2004. 50. 1262-1269. doi: 10.1002/art.20176.
12. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. Arch Intern Med. 2005. 165. 2337-2344. doi: 10.1001/archinte.165.20.2337.
13. Fragkioudaki S., Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: An easy tool for clinical use. Medicine (Baltimore). 2016. 95. 3766. doi: 10.1097/MD.0000000000003766.
14. Zhang W., Feng S., Yan S. et al. Incidence of malignancy in primary Sjogren's syndrome in a Chinese cohort. Rheumatology (Oxford). 2010. 49. 571-577. doi: 10.1093/rheumatology/ kep404.

Получено/Received 05.10.2020
Рецензировано/Revised 15.10.2020
Принято в печать/Accepted 02.11.2020

Information about authors

Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-8702-5638
S.A. Trypilka, MD, PhD in medicine, Associate of Professor, Rheumatologist of Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-6630-9893
S. Ter-Vartanian, PhD in medicine, Medical Director, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Єгудіна Є.Д.[1], Трипілка С.А.[2], Тер-Вартаньян С.Х.[1]
[1]Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна
[2]Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Клінічний випадок розвитку В-клітинної лімфоми в пацієнтки з оверлап-синдромом первинного синдрому Шегрена і склередеми Бушке

Резюме. Наведений опис клінічного випадку розвитку В-клітинної лімфоми в пацієнтки з оверлап-синдромом первинного синдрому Шегрена (ПСШ) і склередеми Бушке (СБ). Склередема Бушке — рідкісне захворювання, що характеризується дифузним індуративним набряком і ущільненням шкіри. Прийнята умовна класифікація цього захворювання залежно від етіологічного чинника: тип 1 — асоційований з інфекційним захворюванням; тип 2 — з парапротеїнемією і тип 3 — з цукровим діабетом. Існують дуже рідкісні випадки, пов'язані із злоякісними новоутвореннями або автоімунними захворюваннями. Даний клінічний випадок описує рідкісне поєднання СБ з автоімунним захворюванням — ПСШ, що підкреслює важливість вивчення інших асоціацій СБ, зокрема з автоімунними захворюваннями, для забезпечення належного ведення й лікування таких пацієнтів. Захворювання в пацієнтки 51 року дебютувало з щільного набряку обличчя, сухості шкіри, синдрому «сухого ока» й відчуття піску в очах, підвищення температури до субфебрильних цифр і щільних утворень шкіри в ділянці декольте, молочних залоз і міжлопатковій ділянці, що патогістологічно було розцінено як СБ. Виявлено лімфаденопатію, ксерофтальмію, сіалоаденіт, синдром Рейно, діагностовано ураження легень (альвеоліт і бронхіоліт), позитивні ANA, anti-SSa/La, anti-SSb/Ro. На підставі даного симптомокомплексу пацієнтці був виставлений діагноз «оверлап СБ із ПСШ». Застосування комбінованої терапії метотрексатом і метилпреднізолоном дозволило знизити активність захворювання, клінічні й лабораторні прояви хвороби. Однак через 9 місяців після появи перших шкірних симптомів виникло вибухання лівого ока, поширена лімфаденопатія. При патогістологічному обстеженні встановлено діагноз неходжкінської В-клітинної лімфоми. Застосування терапії ритуксимабом призвело до значного регресу пухлини орбіти. Актуальність даного клінічного спостереження — не тільки в рідкісності поєднаної патології, а й у необхідності проведення ранньої діагностики розвитку лімфоми на тлі ПСШ на підставі факторів ризику, до яких відносять низький рівень C_4 і/або C_3, збільшення привушних слинних залоз, кріоглобулінемію, спленомегалію, персистуючу системну активність і лімфаденопатію, оскільки частота даного захворювання досить висока в цій популяції пацієнтів.

Ключові слова: склередема Бушке; синдром Шегрена; лімфома; оверлап-синдром; клінічний випадок

Ye.D. Yehudina[1], S.A. Trypilka[2], S.Kh. Ter-Vartanian[1]
[1]Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine
[2]Rheumatologist of the Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

A clinical case of B-cell lymphoma in a patient with overlap, primary Sjogren's syndrome and scleredema adultorum of Buschke

Abstract. This is a presentation of case report on B-cell lymphoma in a patient with overlapping primary Sjogren's syndrome (PSS) and scleredema adultorum of Buschke. Scleredema adultorum of Buschke (SB) is a rare disorder characterized by a diffuse indurative edema and skin tightening. A putative classification of this disease is based on the etiological factors and encompasses three types: Type 1 is associated with an infectious disease; Type 2 with paraproteinemia; Type 3 – with diabetes mellitus. There are very rare cases involving malignant neoplasms or autoimmune diseases. This clinical case describes a rare combination of SB with an autoimmune disease – PSS. It highlights the importance of studying other SB associations, in particular with autoimmune diseases, to ensure proper management and treatment of these patients. For a 51-year-old patient, the disease onset featured a dense facial edema, dry skin, dry eye syndrome and a feeling of sand in the eyes, subfebrile fever and dense skin formations in the low neckline, mammary glands and interscapular region, which was pathohistologically regarded as scleredema Buschke. Lymphadenopathy, xerophthalmia, sialodenitis, Raynaud's syndrome were revealed, lung damage (alveolitis and bronchiolitis), positive ANA, anti-SSa/La, antiSSb/Ro were diagnosed. Based on this symptom complex, the patient was diagnosed with an overlap syndrome of SB with PSS. The use of combined therapy with methotrexate and methylprednisolone allowed to reduce the disease activity, clinical and laboratory appearance of the disease. However, 9 months after the onset of the first skin symptoms, there was a bulging of the left eye, widespread lymphadenopathy. Histopathological examination revealed the diagnosis of non-Hodgkin B-cell lymphoma. The use of rituximab therapy resulted in a significant regression of the orbital tumor. The relevance of this clinical observation is not only due to the rarity of combined pathology, but also to the need for an early diagnostics of lymphoma developing against the background of PSS, based on the risk factors, which include low levels of C_4 and/or C_3, enlargement of the parotid salivary glands, cryoglobulinemia, persistent splenomegaly's systemic activity and lymphadenopathy, since the frequency of this disease is quite high in this patient population.

Keywords: scleredema adultorum of Buschke; Sjogren's syndrome; lymphoma; overlap syndrome; clinical case

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ
PAIN. JOINTS. SPINE

УДК 616.831.31-009.246(07)
DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1507.10.4.2020.220460

Поворознюк В.В., Дубецька Г.С., Заверуха Н.В.
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Сучасний погляд на проблему впливу протиепілептичних препаратів на статус вітаміну D (клінічний випадок з оглядом літературних джерел)

Резюме. У даній статті наведені клінічний випадок впливу протиепілептичних препаратів (ПП) на рівень вітаміну D (зокрема, на тлі тривалого прийому препарату вальпроату натрію) та сучасні дані зарубіжних публікацій щодо цієї проблеми. Як відомо, існує перелік лікарських препаратів, що негативно впливають на метаболізм вітаміну D. Зокрема, до медикаментів, які знижують всмоктування вітаміну D, відносять препарати для лікування епілепсії. Протиепілептичні препарати — це лікарські препарати різного походження, які використовують для запобігання чи зменшення судом, відповідних їм еквівалентів (втрата або порушення свідомості, поведінкові та вегетативні порушення тощо), що спостерігаються при періодично виникаючих приступах різних форм епілепсії. Широке застосування в медичній практиці даних лікарських препаратів потребує детального вивчення можливих їх побічних реакцій та проведення своєчасної їх корекції, оскільки іноземні джерела вказують на те, що ПП посилюють дефіцит вітаміну D і погіршують симптоми при проксимальній міопатії, що потребує обов'язкової медикаментозної корекції препаратами вітаміну D; пацієнти, які хворіють на епілепсію, мають дефіцит вітаміну D; хронічна терапія вальпроатами пов'язана з більш низькими показниками мінеральної щільності кісткової тканини у молодих пацієнтів з епілепсією. Даний клінічний випадок показав, як тривалий прийом вальпроату натрію призвів до розвитку в пацієнтки вторинного системного остеопорозу та дефіциту вітаміну D, що засвідчили результати лабораторних і інструментальних досліджень, а відміна лікарем протиепілептичного препарату й призначення препарату вітаміну D_3 покращили загальний стан хворої та нормалізували рівень даного вітаміну в сироватці крові. На основі даних літературного огляду та власного спостереження, зокрема клінічного випадку, можна зробити висновок, що пацієнти, які хворіють на епілепсію та приймають ПП, обов'язково повинні приймати препарати вітаміну D_3 у цілях запобігання розвитку остеопорозу та дефіциту даного вітаміну.
Ключові слова: дефіцит вітаміну D; протиепілептичні препарати; системний остеопороз

Вступ

Ще з давніх часів лікарі відмічали необхідність контролю над призначенням різних медикаментів, про що свідчать висловлювання всім відомих Гіппократа та Сенеки (Гіппократ: *«Якщо лікар не може бути корисним, нехай не шкодить»;* Сенека: *«Деякі ліки небезпечніші за хвороби»)*. На сьогодні проблема зростання частоти дефіциту вітаміну D у світових масштабах набирає з кожним роком усе більшої актуальності, про що свідчить велика кількість вітчизняних та іноземних публікацій, присвячених різним аспектам даного питання. З минулого століття лікарі активно призначають вітамін D дітям з метою профілактики рахіту, проте науковці помітили суттєве збільшення патологічних станів, пов'язаних з недостатністю даного вітаміну в організмі людини, та активно намагаються зрозуміти, у чому ж причина такого стрімкого зростання частоти дефіциту вітаміну D у світовій популяції.

Слід звернути увагу на те, що прогрес фармакологічних технологій і поява великої кількості різноманітних сучасних медикаментозних препаратів у різних сферах медицини сприяють збільшенню частоти їх застосування в лікарській практиці. Адже, як відомо, існує перелік ліків, які негативно впливають на метаболізм вітаміну D. Зокрема, до препаратів, які знижують всмоктування вітаміну D, відносять і протисудомні препарати (ПП).

На сьогодні вальпроати залишаються однією з груп ПП, які користуються значним попитом і застосову-

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Боль. Суставы. Позвоночник» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Поворознюк Владислав Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: okfpodac@ukr.net
For correspondence: Vladyslav Povoroznyuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: okfpodac@ukr.net
Full list of author information is available at the end of the article.

ються як базові ліки для монотерапії у хворих на епілепсію. Таким чином, ПП — це лікарські препарати різного походження, які використовують для запобігання чи зменшення судом, відповідних їм еквівалентів (порушення свідомості, поведінкові та вегетативні розлади тощо), які спостерігаються при періодично виникаючих приступах різних форм епілепсії. Широке застосування в медичній практиці даних лікарських препаратів потребує детального вивчення їх можливих побічних ефектів та проведення своєчасної їх корекції.

Про важливість вивчення впливу протиепілептичних препаратів на рівень вітаміну D свідчить велика кількість іноземних наукових публікацій, присвячених даній проблемі [1–6]. Так, вчені A. Sharma та співавт. у своїй статті «Ускладнення терапії вальпроатом та дефіцит вітаміну D» висловили думку про те, що тривала терапія препаратами вітаміну D протягом 6 місяців у комбінації з карнітином та відміна препарату вальпроату натрію сприяли одужанню пацієнта, хворого на проксимальну міопатію [7]. У 2019 році в ортопедичне відділення Медичного коледжу Нью-Делі (Індія) звернулась пацієнтка віком 13 років із скаргою на порушення ходьби. Хвора поступово відчувала посилення загальної слабості та зниження фізичної активності. Утруднення ходьби прогресувало до неможливості проходити звичну відстань. В анамнезі даних за перенесену інфекцію чи наявність хронічних захворювань не було. Спадкових захворювань не виявлено. На момент огляду спостерігався посилений поперековий лордоз, сила відвідних м'язів стегна та дельтоподібного м'яза становила 4/5, усіх інших — 5/5. Сухожилкові рефлекси були збережені. Тест Тренделенбурга позитивний з обох сторін. Вона могла присісти, проте вставала з великим зусиллям. Слабкості м'язів шиї, грудного відділу та живота не було. Електроміографія та рентгенографія показали нормальні показники. Пацієнтка приймала протягом трьох років комбіновану терапію вальпроату натрію (200 мг двічі на добу), рисперидону (2 мг 1 раз на добу), тригексифенідилу (2 мг 1 раз на добу) для лікування абсансних приступів і розладів настрою. Лабораторні дослідження показали, що рівень лужної фосфатази збільшився до 897 МО/л (при нормі 53–128 МО/л), креатинфосфокінази — до 35,9 МО/л (при нормі 0–25 МО/л). Рівень вітаміну D становив 40,60 нг/мл (при нормі 30–50 нг/мл) (з анамнезу відомо, що пацієнтка раніше нетривалий час приймала вітамін D). Було встановлено діагноз «проксимальна міопатія» та запідозрено, що даний стан могли спровокувати низький рівень вітаміну D і прийом вальпроату, тому було прийнято рішення відмінити протисудомний препарат та призначити препарат вітаміну D на тривалий термін. До лікування також додали препарат карнітин. Через 3 місяці такого лікування значно покращився загальний стан пацієнки: відновилась ходьба та зникла слабість. Сила усіх м'язів становила 5/5. Таким чином, учені зробили висновок, що ПП посилюють дефіцит вітаміну D і погіршують симптоми при проксимальній міопатії, що потребує обов'язкової медикаментозної корекції препаратами вітаміну D.

У 2016 році в Європейському журналі клінічного харчування «European Journal of Clinical Nutrition» була опублікована стаття «Вітамін D при епілепсії: рівень вітаміну D у пацієнтів з епілепсією, пацієнти на політерапії протиепілептичними препаратами та пацієнти з лікарсько-резистентною формою епілепсії», в якій наведені результати наукових досліджень, присвячених вивченню рівня вітаміну D у хворих на епілепсію, які отримують протиепілептичну моно- та політерапію. Було обстежено 98 пацієнтів (43 особи з епілепсією та 55 — практично здорові особи). Вчені також враховували такі фактори, як перебування на сонці, фізична активність та харчування при оцінці рівня вітаміну D в сироватці крові. Результати досліджень показали, що 41 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, 49 % — недостатність вітаміну D, 9 % — нормальний показник. Люди літнього віку та пацієнти, які працюють в офісах і школах, мали більш низькі рівні вітаміну D у сироватці крові. Таким чином, науковці зробили висновок, що у пацієнтів, які хворіють на епілепсію, існує дефіцит вітаміну D, що потребує обов'язкової корекції [8].

Учені H. Fernandez, H. Mohammed, T. Patel присвятили свою діяльність вивченню негативного впливу протиепілептичних препаратів на стан кісткової тканини та зниження рівня вітаміну D [9]. У 2018 році вони здійснили літературний пошук наукових праць з вивченням даної проблеми та опублікували висновки в журналі «Епілепсія», використовуючи такі джерела пошуку: PubMed, Medline, Embase, Scopus, Cochrane Clinical Trials, International Pharmaceutical Abstracts, Health Canada Clinical Trials Database. Зокрема, вони вказали на негативний вплив ПП на кісткову тканину, високі ризики розвитку дефіциту вітаміну D у хворих з епілепсією, необхідність обов'язкового призначення добавок вітаміну D у даної групи пацієнтів й подальше дослідження цієї проблеми для отримання результатів щодо тривалості призначення та корекції доз препаратів вітаміну D у хворих з епілепсією, які приймають ПП.

Наукова стаття «Здоров'я кісток та вітамін D у молодих пацієнтів з епілепсією, які знаходяться на монотерапії вальпроатом», опублікована в 2016 році в журналі «Клінічна неврологія та нейрохірургія», включає результати досліджень, що вказують на зв'язок прийому вальпроатів з втратою мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів з епілепсією. Вчені проводили оцінку рівня вітаміну D у сироватці крові та стану МЩКТ. Було обстежено 50 осіб з епілепсією, які отримують вальпроат натрію, та 50 практично здорових осіб віком 26,0 ± 7,2 року. Встановлено, що частота знижених показників МЩКТ (Z-score < –2,0) становить 26 % на рівні поперекового відділу хребта та 10 % — на рівні шийки стегнової кістки у хворих на епілепсію та 10 і 4 % — у практично здорових осіб відповідно. Кореляцію між тривалістю або дозою вальпроатів та МЩКТ не було виявлено. Дефіцит вітаміну D отримано в обох групах. Висновки, зроблені на основі даного дослідження: хронічна терапія вальпроатами пов'язана з більш низькими показниками МЩКТ у

молодих пацієнтів з епілепсією, тому вчені рекомендують здійснювати профілактичне лікування остеопорозу цих пацієнтів [10].

Клінічний випадок

У даній публікації ми наводимо клінічний випадок впливу ПП (вальпроату натрію) на рівень вітаміну D, який спостерігали на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Пацієнтка Т., 59 років, звернулася в Український науково-медичний центр проблем остеопорозу зі скаргами на болі в кістках лівого та правого передпліч, виражену загальну слабість, тривогу, періодичні епілептичні напади.

Анамнез захворювання. З анамнезу відомо, що взимку 2018 року на фоні задовільного самопочуття та частих стресових ситуацій на роботі з'явилися приступи «завмирання» рухової активності тривалістю близько однієї хвилини, протягом яких пацієнтка не реагує на звертання чи використання будь-яких подразників (тактильних, струшування, води). Зі слів жінки, вона не пам'ятає, що відбувається в такі періоди. Протягом наступних двох-трьох хвилин пацієнтка отямилася, роблячи різноманітні автоматичні рухи. За медичною допомогою не зверталась, не надаючи таким епізодам жодного значення. У зв'язку з тим, що вищеперераховані скарги почали виникати все частіше, у січні 2019 року звернулась за медичною допомогою до лікаря-невролога однієї з клінік міста Києва. На підставі об'єктивного обстеження, неврологічного огляду та пролонгованої відеоелектроенцефалограми у січні 2019 року виявили епілептиформну активність у вигляді генералізованих синхронних розрядів за типом пік-хвиль. Вогнищеві зміни, міжпівкульна асиметрія при дослідженні не виявлені. Реактивність на аферентні подразники достатня. При неврологічному огляді вогнищевої симптоматики не виявлено. Встановлено діагноз «ідіопатична генералізована абсансна епілепсія».

Відповідно до рекомендацій лікуючого лікаря, приймала вальпроат натрію 600 мг/добу та біфрен 500 мг/добу протягом 1 місяця. Наступні 21 день рекомендовано зменшувати дозу вальпроату натрію до 150 мг/добу та приєднання до схеми лікування етосуксиміду 20 мл/добу тривало та магнію лактат дигідрат 940 мг/добу впродовж 1 місяця. З середини вересня 2019 року зменшили дозу вальпроату натрію шляхом титрації.

З анамнезу відомо, що в червні 2019 року після падіння на витягнуті руки з висоти власного зросту відбувся перелом променевих кісток.

Анамнез життя. Жінка 59 років, впродовж життя не палила, алкоголь не вживає. Алергологічний анамнез не обтяжений. Професійні шкідливі чинники заперечує. Менархе з 14 років, менопауза — у 54 роки, замісну гормональну терапію не приймала. Вагітність та пологи — 1, перебігали без особливостей. В анамнезі — перенесений гепатит А (у дитинстві), апендектомія в 1975 році. Інші інфекційні захворювання, зокрема туберкульоз та венеричні захворювання, заперечує. Супутні захворювання — калькульозний холецистит, з приводу якого весною 2019 пройшла курс препаратом урсодезоксихолевої кислоти.

Об'єктивний статус. Будова тіла правильна, нормостенічна, хребет без патологічних викривлень, зріст — 164 см, маса тіла — 55 кг, індекс маси тіла — 20,4 кг/м^2. Шкіра, видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Периферичні лімфатичні вузли доступні для пальпації, не збільшені. Щитоподібна залоза пальпаторно не збільшена, неболюча, еластична. При пальпації лівої молочної залози у верхньолатеральному квадранті виявлено ущільнення розміром 10 × 15 мм, права молочна залоза без візуальних та пальпаторних змін (рекомендовані проведення мамографії та консультація мамолога). У легенях дихання везикулярне, хрипів немає, частота дихання — 16 за 1 хв. Серцеві тони ослаблені, діяльність ритмічна, пульс — 78 ударів за 1 хв, симетричний на двох руках, артеріальний тиск — 110/70 мм рт.ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Нижня межа печінки — по краю реберної дуги, край гладкий. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького з двох сторін негативний, периферичних набряків немає. Діурез достатній, випорожнення в нормі. У неврологічному статусі патологічних змін не виявлено.

Результати лабораторних досліджень. Біохімічний аналіз крові (24.07.2019): аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 10,6 од/л (норма: до 40 од/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 15,6 од/л (до 40 од/л), білірубін прямий — 6,6 мкмоль/л (0–5,1 мкмоль/л), лужна фосфатаза — 212,2 од/л (64–306 од/л), раково-ембріональний антиген — 2,23 мкмоль/л (0–5,0 мкмоль/л). 05.02.2019: АЛТ — 7,3 од/л (до 40 од/л), АСТ — 13,7 од/л (до 40 од/л), білірубін загальний — 19,7 мкмоль/л (до 21 мкмоль/л), білірубін прямий — 5,6 мкмоль/л (0–5,1 мкмоль/л), гамма-глутамілтранспептидаза — 18,9 од/л (5–32 од/л).

Показники метаболізму кісткової тканини (28.09.2019): кальцій (Са) загальний — 2,3 ммоль/л (норма: 2,15–2,5 ммоль/л), фосфор — 1,22 ммоль/л (0,81–1,45 ммоль/л), паратгормон — 30,3 пг/мл (15,0–65,0 пг/мл), вітамін D загальний (25(OH)D) — 12 нг/мл (оптимальний рівень 30,0–50,0 нг/мл). Маркери ремоделювання кісткової тканини: остеокальцин — 5,2 нг/мл (2,0–22,0 нг/мл), β-термінальні телепептиди колагену I типу — 0,73 нг/мл (< 1,008 нг/мл).

Результати інструментальних досліджень. Електрокардіографія (04.04.2014) — синусова тахікардія з частотою серцевих скорочень 85 ударів за 1 хв, електрична вісь серця горизонтальна, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

Двофотонна рентгенівська абсорбціометрія проксимального відділу стегнової кістки та кісток передпліччя (22.08.2019), усього скелета й поперекового відділу хребта (02.09.2019) — показники МЩКТ відповідають ознакам остеопорозу згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (на рівні поперекового відділу хребта (показник Т — 2,9 ум.од.), проксимального відділу стегнової кістки (показник Т — 2,6 ум.од.), усього скелета (показник Т — 2,9 ум.од.)

та кісток передпліччя (показник Т — 2,5 ум.од.), показник Trabecular Bone Score, що характеризує якість трабекулярної кісткової тканини, — 1,209.

На основі даних клінічної картини, анамнезу, результатів лабораторних та інструментальних обстежень встановлено діагноз «вторинний системний остеопороз на тлі прийому препарату вальпроату натрію. Дефіцит вітаміну D». За рекомендаціями лікаря пацієнтка відмінила прийом ПП. Було призначено препарат вітаміну D у дозі 4000 МО 1 раз на добу.

Під час повторної консультації через 1 місяць жодних скарг з боку кістково-м'язової та нервової систем пацієнтка не пред'являла. При об'єктивному огляді патологічних змін не виявлено. Отримано такі результати аналізів: показники метаболізму кісткової тканини (21.10.2019): Са загальний — 2,24 ммоль/л (2,15–2,58 ммоль/л), Са іонізований — 1,25 ммоль/л (1,13–1,32 ммоль/л), вітамін D загальний — 44,77 нг/мл (оптимальний рівень 30,0–50,0 нг/мл). Таким чином, як бачимо, показник вітаміну D протягом 1 місяця змінився з 12,0 до 44,77 нг/мл на фоні прийому препарату вітаміну D_3 та відміни препарату вальпроату натрію.

Висновок

Дані зарубіжної літератури свідчать про те, що ПП посилюють дефіцит вітаміну D і погіршують симптоми при проксимальній міопатії, що потребує обов'язкової медикаментозної корекції препаратами вітаміну D. Пацієнти, які хворіють на епілепсію, мають дефіцит вітаміну D; хронічна терапія вальпроатами пов'язана з більш низькими показниками МЩКТ у молодих пацієнтів з епілепсією, тому вчені рекомендують здійснювати профілактичне лікування остеопорозу цих пацієнтів.

На основі даних літературного огляду та власного спостереження, зокрема, клінічного випадку, можна зробити висновок, що пацієнти, які хворіють на епілепсію та приймають ПП, обов'язково повинні приймати препарати вітаміну D у цілях запобігання розвитку остеопорозу та дефіциту даного вітаміну. Пацієнтам доцільно досліджувати рівень вітаміну D на початку прийому ПП і впродовж лікування епілепсії. Залежно від рівня вітаміну D у сироватці крові на початку терапії лікарем буде вирішено, яку дозу препарату даного вітаміну назначати (терапевтичну чи профілактичну).

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки при отриманні результатів та написанні даної статті.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті: *Поворознюк В.В.* — дизайн роботи, корекція тексту статті; *Дубецька Г.С.* — концепція і дизайн роботи, аналіз даних зарубіжних літературних джерел, написання тексту статті; *Заверуха Н.В.* — робота з пацієнтом (збір анамнезу захворювання, даних інструментальних та лабораторних досліджень), опис результатів досліджень та отриманих даних про пацієнта по клінічному випадку.

Список літератури

1. Dussault P.M., Lazzari A.A. Epilepsy and osteoporosis risk. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2017. 24(6). 395-401. doi: 10.1097/MED.0000000000000366.

2. Miratashi Yazdi S.A., Abbasi M., Miratashi Yazdi S.M. Epilepsy and vitamin D: a comprehensive review of current knowledge. Rev. Neurosci. 2017. 28(2). 185-201. doi: 10.1515/revneuro-2016-0044.

3. Petty S.J., Wilding H., Wark J. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics-a Review. Curr. Osteoporos. Rep. 2016. 14(2). 54-65. doi: 10.1007/s11914-016-0302-7.

4. Siniscalchi A., De Arro G., Michniewicz A., Gallelli L. Conventional and New Antiepileptic Drugs on Vitamin D and Bone Health: What We Know to Date? Curr. Clin. Pharmacol. 2016. 11(1). 69-70. doi: 10.2174/157488471101160204121835.

5. Talbot A., Ghali J. R., Nicholls K. Antiepileptic medications increase osteoporosis risk in male fabry patients: bone mineral density in an Australian cohort. JIMD Rep. 2014. 17. 29-36. doi: 10.1007/8904_2014_328.

6. Talbot A., Ghali J.R., Nicholls K. Antiepileptic medications increase osteoporosis risk in male fabry patients: bone mineral density in an Australian cohort. JIMD Rep. 2014. 17. 29-36. doi: 10.1007/8904_2014_328.

7. Sharma A., Sinha S., Narang A. et al. A complication of valproate therapy and a thought beyond vitamin D deficiency. Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2020. 20(1). 104-108. doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.016.

8. Nagarjunakonda S., Amalakanti S., Uppala V. et al. Vitamin D in epilepsy: vitamin D levels in epilepsy patients, patients on antiepileptic drug polytherapy and drug-resistant epilepsy sufferers. Eur. J. Clin. Nutr. 2016. 70(1). 140-142. doi: 10.1038/ejcn.2015.127.

9. Fernandez H., Mohammed H., Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. Epilepsia. 2018. 59(4). 885-896. doi: 10.1111/epi.14015.

10. Albaghdadi O., Alhalabi M. S., Alourfi Z., Youssef L.A. Bone health and vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy. Clin. Neurol. Neurosurg. 2016. 146. 52-56. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.04.019.

Отримано/Received 04.11.2020
Рецензовано/Revised 23.11.2020
Прийнято до друку/Accepted 30.11.2020

Information about authors

Vladyslav Povoroznyuk, Professor, Head of Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-8855-482X

Halyna Dubetska, Senior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7977-0312

Nataliia Zaverukha, Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-0181-2794

Поворознюк В.В., Дубецкая Г.С., Заверуха Н.В.
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Современный взгляд на проблему влияния противоэпилептических препаратов на статус витамина D (клинический случай с обзором литературных источников)

Резюме. В данной статье представлены клинический случай влияния противоэпилептических препаратов (ПП) на уровень витамина D (в частности, длительного приема препарата вальпроата натрия) и современные данные зарубежных публикаций по этой проблеме. Как известно, существует перечень лекарственных препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм витамина D. В частности, к препаратам, снижающим всасывание витамина D, относят препараты для лечения эпилепсии. Противоэпилептические средства — это лекарственные препараты различного происхождения, используемые для предотвращения или уменьшения судорог, соответствующих им эквивалентов (потеря или нарушение сознания, поведенческие и вегетативные нарушения и др.), которые наблюдаются при периодически возникающих приступах различных форм эпилепсии. Широкое применение в медицинской практике данных лекарственных препаратов требует изучения их возможных побочных реакций и проведения своевременной их коррекции, поскольку иностранные источники указывают на то, что ПП усиливают дефицит витамина D и ухудшают симптомы при проксимальной миопатии, что требует обязательной медикаментозной коррекции препаратами витамина D; пациенты, страдающие эпилепсией, имеют дефицит витамина D; хроническая терапия вальпроатами связана с более низкими показателями минеральной плотности костной ткани у молодых пациентов с эпилепсией. Данный клинический случай показал, как длительный прием вальпроата натрия привел к развитию у пациентки вторичного системного остеопороза и дефицита витамина D, о чем свидетельствуют результаты лабораторных и инструментальных исследований, а отмена врачом противоэпилептического препарата и назначение препарата витамина D_3 улучшили общее состояние больного и нормализовали уровень данного витамина в сыворотке крови. На основании данных литературного обзора и собственных наблюдений, в частности клинического случая, можно сделать вывод, что пациенты, которые страдают эпилепсией и принимают ПП, должны получать препараты витамина D_3 в целях предотвращения развития остеопороза и дефицита данного витамина.

Ключевые слова: дефицит витамина D; противоэпилептические препараты; системный остеопороз

V.V. Povoroznyuk, H.S. Dubetska, N.V. Zaverukha
State Institution "D.F.Chebotariov Institute of Gerontology" by the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

A modern perspective of antiepileptic drugs effect on Vitamin D rate (reference data and clinical case)

Abstract. This article presents a clinical case of the antiepileptic drug effect on the Vitamin D rate (namely, the patient has been taking Sodium Valproate for a long time) and new data from the foreign publications on this problem. It is known that there is a list of drugs that adversely affect the Vitamin D metabolism. In particular, the drugs reducing the Vitamin D absorption include drugs for the treatment of epilepsy. Antiepileptic drugs are drugs of various origins that are used to prevent or reduce seizures, their corresponding conditions (loss or impairment of consciousness, behavioral and autonomic disorders, etc.), which are observed with recurrent seizures of various forms of epilepsy. The widespread use of these drugs in medical practice requires a detailed study of possible side effects of these drugs and their timely correction, as foreign sources indicate that antiepileptic drugs increase Vitamin D deficiency and worsen the symptoms of proximal myopathy, requiring mandatory medical correction; patients with epilepsy are deficient in vitamin D; chronic Valproate therapy is associated with lower bone mineral density in young patients with epilepsy. This clinical case showed how a long-term use of Sodium Valproate led to the development of secondary systemic osteoporosis and Vitamin D deficiency, as evidenced by the results of laboratory and instrumental studies, and the discontinued antiepileptic drugs along with Vitamin D supplementation improved the general health of the patient and Vitamin D blood rates. Based on the systemic review and our own observations, it has been concluded that epilepsy patients taking antiepileptic drugs should be given Vitamin D supplements to prevent the development of osteoporosis and Vitamin D deficiency.

Keywords: vitamin D deficiency; antiepileptic drugs; systemic osteoporosis

Постреліз

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Безпечно. Активно. Традиційно плідно й продуктивно 16–18 вересня в Києві відбувся Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — головна медична подія України!

Уперше в Україні за карантинних умов групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 000 спеціалістів!

Зважаючи на перешкоди, зумовлені пандемією COVID-19, організатор створив усі необхідні умови для безпечної комунікації учасників, відвідувачів і гостей Форуму. Обов'язкове перебування в масці, проходження температурного скринінгу та дезінфектори для рук, що були розміщені на території виставкового центру ACCO International, не завадили знайомствам, спілкуванню й підтриманню бізнес-зв'язків.

Як реалізується медична реформа? Які інноваційні технології впроваджуються в медичних закладах? Наскільки суттєво зміниться система безперервної медичної освіти? Ці та інші питання обговорювали фахівці, діяльність яких безпосередньо пов'язана з медициною. До обговорення були запрошені вчені й лікарі різних спеціальностей, керівники закладів охорони здоров'я різних форм власності, медичні директори і їх заступники, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медзакладів.

Захід проводився **за підтримки** Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги й медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній LMT. **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися профільні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Посол IMF — Іван Миколайович Сорока.

Партнери-учасники: Protech Solution Ukraine, RH, Philips, «Амбулаторія.com», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Віола Медтехніка», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «Медапаратура» та інші.

Почути, побачити, випробувати

Під час Міжнародного медичного форуму відбулася **Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO**, на якій компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення тощо. Як кажуть самі учасники, зона експозиції — це гіпермаркет медичного обладнання, де можна швидко й безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — майданчик, де були представлені лікарські препарати, парафармацевтична продукція, медичні вироби. Також відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

Серед учасників виставок — провідні вітчизняні виробники, постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних за-

кладів різного профілю: 3DDevice, «4Life Україна», CHEROKEE UKRAINE, crutch.tips, Dana Medical, «DEKA Лазер», EUROMED, Inherent Simplicity Baltic, Likarni.com, «ІНТЕРНЕШНЛ МЕДІКЛ ЕКВІПМЕНТ» (OMRON), RH, «АСАП ГРЕЙД», «АТІС Фарма», «ВЕГА МЕДІКА», «ВЕСТМЕД», «ДЕЙЛІТРЕЙД», «Доппельгерц», «ЕКСІМ», «ЕКСКЛЮЗИВ», «ІМЕСК», «Каммед», «КАРДІО», «КАСКАД МЕДІКАЛ РЕГІОНИ», «КОЛПЕКС», «ЛАЙФМЕДИКА», «Масантра», «Мед Ексім», «МЕД ТЕКНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕДАПАРАТУРА», «МЕДІНОВА», «Медісторе», «Медітерра», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «МІЗ-МА», корпорація «МІРС», «МК Сономедика», «Модем 1», «МРІЯ-МЕДІКАЛ», «МУКОС Фарма», «Нафталан Фарм Груп», «Нектар», «Нікатор», «Ортомед», «ОСД Східна Європа», «Партнер Декор», «Провіденс Медіка», «Протек Солюшнз Україна», «РедМед», «Роял Інтеграція», «Салютіс Прінт», «Сінево», «Спентіс», «Спец-Ком-Сервіс», «СПІКАРД», «Спілка Автоматизаторів Бізнесу», «ТІ ДЖІ ХЕЛС», «Топлайн», «УКРОРГСИНТЕЗ», «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН», «Ультрасайн», «ФАРМЛІНК», «Хелсівей» та багато інших.

Ідеї. Інновації. Рішення

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках **IX Міжнародного медичного конгресу** «Упровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році».

Відвідувачам виставки була надана можливість поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, шкіл, майстер-класів, що вперше проводилися online та offline.

Щоразу гості Форуму отримують яскраві враження, генерують оригінальні ідеї, знайомляться з технологічними інноваціями та, головне, спільно знаходять рішення гострих проблем.

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу відбулися понад 25 науково-практичних заходів і 20 майстер-класів за напрямами «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів і медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Функціональна діагностика», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Сестринська справа».

Під час науково-практичної конференції «Інноваційні моделі управління та оптимізації діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», організованої кафедрою управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика, відбувся діалог між медичними директорами та їх заступниками, керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю. Спілкувалися учасники про особливості підготовки керівників закладів охорони здоров'я, особливості контролю знань при підвищенні кваліфікації лікарів за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання, обговорювали особливості організації вторинної стаціонарної медичної допомоги в період реформування галузі охорони здоров'я.

З успіхом пройшов семінар-практикум «Актуальні організаційно-правові питання медичної практики в умовах реформ: завдання та відповідальність керівника» (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). На семінарі розглянули останні зміни нормативних актів, які регламентують провадження медичної практики; умови й порядок отримання ліцензії для юридичних осіб; актуальні організаційні, кадрові та інші питання у закладах охорони здоров'я у зв'язку із пандемією COVID-19; планові й позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19 та інші не менш важливі питання.

Глобальні стандарти забезпечення процесів якості в закладах охорони здоров'я було розглянуто на семінарі, організованому ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). Учасники семінару зосередилися на розв'язанні актуальних тем, таких як акредитація лабораторій медичних закладів відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015, нові підходи до управління якістю надання медичної допомоги на національному рівні, практика впровадження міжнародних стандартів у медичному закладі, ризик-менеджмент у медичному закладі та ін.

З успіхом пройшла науково-практична конференція «Можливості високотехнологічних мультимодальних методів діагностики», організована кафедрою радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Цього року конференція відбулася online та offline, що дозволило приєднатися до обговорення понад 700 спеціалістам із різних куточків України.

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Актуальні проблеми променевої діагностики», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Не менш цікавою для спеціалістів була науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтенсивна терапія в онкорадіології» від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Спонсором школи стала медична лабораторія «Сінево Україна».

Школа проходила online та offline. Учасники дводенної школи, а це понад 5500 спеціалістів з України та за-

рубіжжя, дізналися про поточний стан ультразвукової діагностики в Україні та світі, отримали інформацію про ультразвукове дослідження легень в епоху COVID, розглянули особливості ремоделювання магістральних артерій у хворих на гепатоцеребральну дистрофію, УЗД післяопераційних і післяпроменевих змін у молочних залозах і практичне використання допплерометрії в акушерстві. Завдяки online-трансляції своїми знаннями поділилися провідні фахівці з інших країн світу.

Компанії бізнесу продемонстрували слухачам школи своє сучасне обладнання в дії.

Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку.

Уперше було організовано **Всеукраїнську школу ультразвукової і функціональної діагностики для сімейних лікарів**, у рамках якої експерти розповідали про УЗД у практиці сімейного лікаря, розглянули портативні УЗД-апарати, ультразвукові системи штучного інтелекту. Організатори: Інститут сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», група компаній LMT, компанії ринку.

Шостий рік поспіль терапевтів і сімейних лікарів збирає **VI терапевтична школа** «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», яку організовує кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проблеми діагностики й лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозіумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозіум «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф», що цього року проходив у форматі online та offline. Організаторами заходу стали: НМАПО імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф і військової підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, було розглянуто й продемонстровано на прикладах використання ультразвуку при невідкладних станах і в інтенсивній терапії дорослих, дітей (протоколи POCUS, BLUE, FAST), особливості протоколів TCCC і TECC, базову та спеціалізовану підтримку життя.

За напрямом **«Хірургія, нейрохірургія»** відбулася низка насичених заходів — науково-практична конференція «Інтервенційне лікування болю 2020» (організатори: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Pain Medicine Journal, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, ДУ «Інститут урології НАМН України», ГО «Український інститут дослідження болю», Медичне товариство «DoctorThinking» («ДокторДумає») і науково-практична конференція «Діагностика та лікування захворювань стравоходу та стравохідно-шлункового переходу» від ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України». Слухачі заходів отримали вичерпну інформацію про сучасні можливості хірургічного лікування раку стравоходу, особливості анестезіологічного забезпечення операцій на стравоході, розглянули проблемні питання в хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, сучасні аспекти лікування ахалазії кардії, також обговорили такі питання, як стероїдні ін'єкції в лікуванні вертеброгенного болю, перирадикулярні ін'єкції під КТ-навігацією, нейромодуляція при хронічному болі: можливості та перспективи, ультразвукова навігація в медицині болю, і багато інших питань.

Нові технології в ортопедії та травматології було розглянуто на конференції спеціалістами ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

На науково-практичній конференції «Хірургічне лікування ушкоджень у ділянці ліктьового суглоба. Актуальні питання діагностики та лікування наслідків ушкоджень у ділянці гомілковостопного суглоба» ділилися своїми знаннями представники ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції до 100-річчя Національного інституту раку «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин» (організатор — науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку).

Актуальні та важливі питання розглянули на своїй науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в лікуванні онкозахворювань» експерти Національного інституту раку.

Привернули увагу й залучили до жвавої дискусії акушерів і гінекологів представники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок». Не менш цікавою була науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ризику» від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Як завжди, з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та група компаній LMT.

Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, принципи надання домедичної допомоги травмованим при надзвичайних ситуаціях, практика гігієни рук в умовах пандемії — системні помилки, виявлення, наслідки та методи їх усунення, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, COVID-19 як внутрішньолікарняна інфекція: ефективні методи профілактики — усі ці та безліч інших питань розглядалися в рамках школи. Також було проведено низку майстер-класів з надання домедичної допомоги травмованим і при раптовій зупинці серця.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримали СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Міжнародний медичний форум 2020 у цифрах:

— **3000 м²** виставкової площі;
— **75** компаній-учасниць;
— відвідали й долучилися online понад **12 000** фахівців;
— **25** науково-практичних заходів (online та offline);
— **20** майстер-класів (online та offline).

Три насичені дні. Три дні виступів, обміну досвідом, нових знайомств і зустрічей зі старими друзями, сотні фото, особлива атмосфера, піднесений настрій. Висновки, що базуються на попередніх спостереженнях, та окреслені плани на майбутнє.

Міжнародному медичному форуму вкотре вдалося об'єднати під одним дахом експертів різних напрямів, які ділилися своєю таємною силою — знаннями й унікальним досвідом — і залишили незабутні спогади.

До зустрічі на XII Міжнародному медичному форумі
20–22 квітня 2021 року!
Дізнайтеся про все цікаве у світі медицини!
WWW.MEDFORUM.IN.UA

ЗАСЛАВСКИЙ® Издательский дом

Медична книга

БУКВАМЕД медицинская литература

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

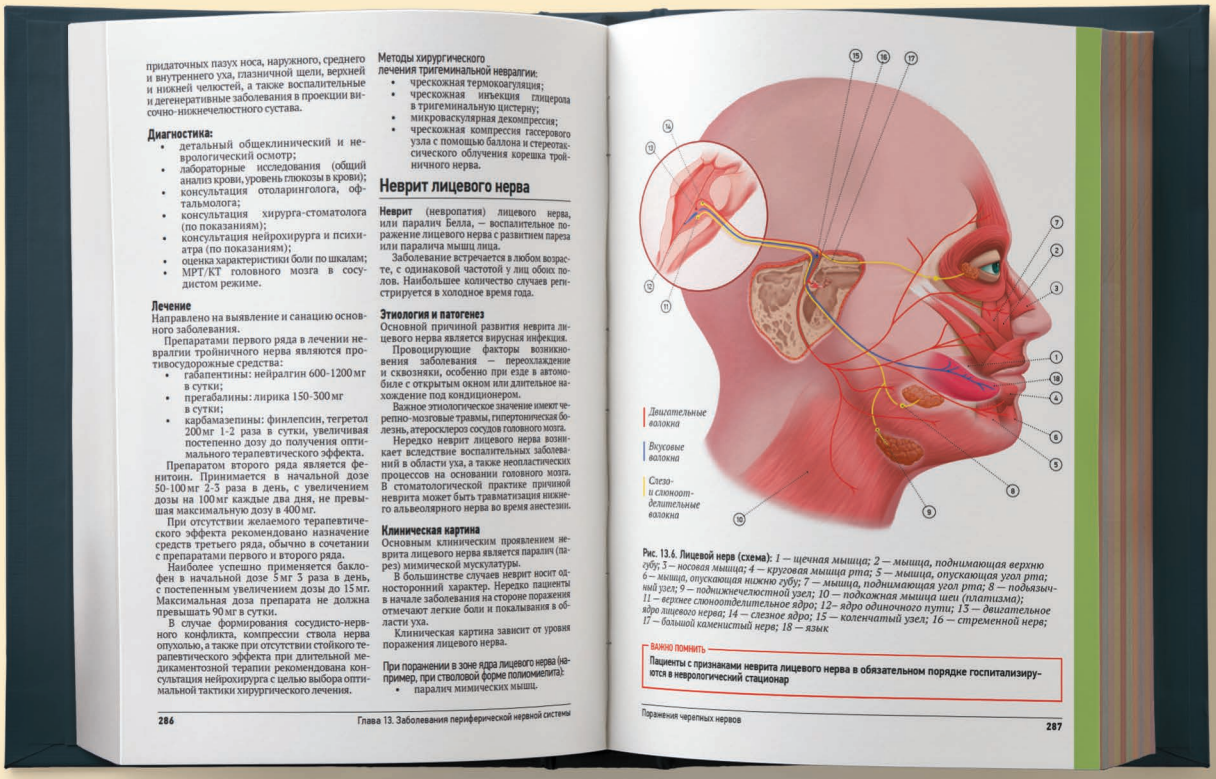
Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

	РЕВМАТОЛОГІЯ	
P01011	Биологическая терапия в ревматологии (2-е изд., доп.) / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина.	**234,00**
P01036	Диагностика и лечение болезней суставов / О.В.Синяченко. — 560 с.	**700,00**
P01031	Диагностика ревматических заболеваний: Руководство для врачей / Реуцкий И.А., Маринин В.Ф., Глотов А.В.	**341,00**
P01023	Инволюционный остеоартроз и остеопороз / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.В. Флегонтова. — 724 с.	**300,00**
P01046	Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний / Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. — 92 с.	**57,00**
P01041	Ревматические болезни: болезни суставов и диффузные заболевания соединительной ткани. Книга 2 / Стрюк Р. — 480 с.	**224,00**
P01032	Ревматические заболевания: руководство. В 3 томах. Том 1. Основы ревматологии / Под ред. Дж.Х. Клиппела, Дж.Х. Стоуна, Л.Дж. Кроффорд, П.Х. Уайт. — 368 с.	**409,00**
P01006	Ревматология: актуальная терапия: учебно-практич. пособие / С.М.Носков. — 576 с.	**100,00**
P01025	Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — 720 с.	**1114,00**
P01038	Ревматология: учебное пособие / Под ред. Н.А. Шостак. — 448 с.	**351,00**
00245	Ревмоортопедия / Скляренко Е.Т., Зубко Л.Е., Скляренко В.Е. — 464 с.	**372,00**
P01028	Школа здоровья. Остеоартрит: руководство / Под ред. О.М. Лесняк, П.С. Пухтинской. — 176 с.	**141,00**
P01029	Школа здоровья. Остеопороз: руководство / Под ред. О.М. Лесняк. — 88 с.	**198,00**
	КАРДІОЛОГІЯ	
K01076	Артериальная гипертензия / П.Х. Джанашия. — 168 с.	**76,00**
K01077	Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. — 296 с.	**110,00**
K01243	Артериальная гипертензия. Рекомендації 2014 року / Сиренко Ю.М.	**50,00**
K01083	Артериальная гипертония / Г. Биверс, Г. Лип, Э.О'Брайен. — 176 с.	**149,00**
K01053	Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. — 864 с.	**438,00**
K01148	Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. — 384 с.	**160,00**
K01012	Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты / Б.М. Липовецкий.	**62,00**
K01168	Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Аронов Д.М., Лупанов В.П. — 248 с.	**106,00**

Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті: www.bookvamed.com.ua



придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, верхней и нижней челюстей, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови);
- консультация отоларинголога, офтальмолога;
- консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
- консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характеристики боли по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

Препаратами первого ряда в лечении невралгии тройничного нерва являются противосудорожные средства:

- габапентины: нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалины: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепины: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фенитоин. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендовано назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 90 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессии ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического лечения тригеминальной невралгии:

- чрескожная термокоагуляция;
- чрескожная инъекция глицерола в тригеминальную цистерну;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия гассерового узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невропатия) лицевого нерва, или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица.

Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция.

Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительное нахождение под кондиционером.

Важное этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкие боли и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне ядра лицевого нерва (например, при стволовой форме полиомиелита):

- паралич мимических мышц.

Двигательные волокна

Вкусовые волокна

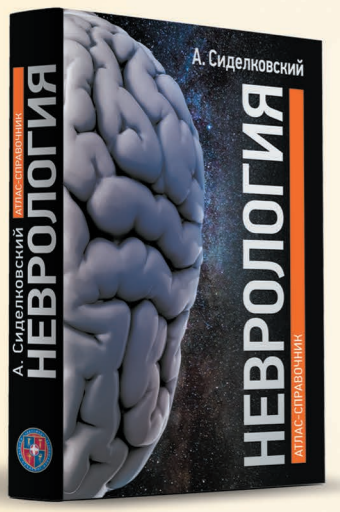
Слезо- и слюноотделительные волокна

Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): *1 — щечная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подъязычный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — подкожная мышца шеи (платизма); 11 — верхнее слюноотделительное ядро; 12 — ядро одиночного пути; 13 — двигательное ядро лицевого нерва; 14 — слезное ядро; 15 — коленчатый узел; 16 — стременной нерв; 17 — большой каменистый нерв; 18 — язык*

ВАЖНО ПОМНИТЬ

Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



По вопросам приобретения книги «**Неврология: атлас-справочник**» обращайтесь по тел.:

(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26

Предлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.

Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушениях обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатели общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.

німесулід

Німесил®

НІМЕСУЛІД № 1 В УКРАЇНІ[1]

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЮ[2]*

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 діб. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження**. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі М01А Х17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/ «Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® № 1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-04-2020-V1-press. Дата затвердження 01.06.2020.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. № UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI