

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

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. PAIN.[®] СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Том 11, № 1, 2021



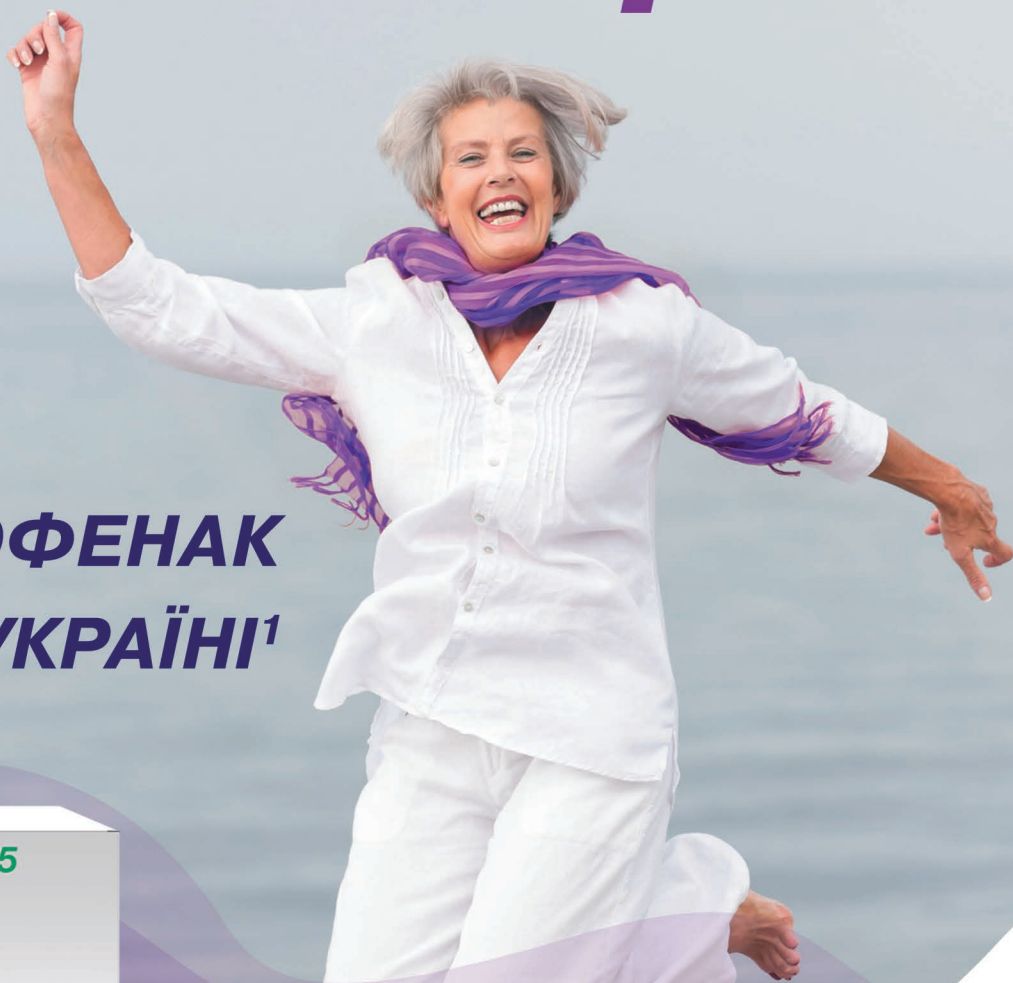
1

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

www.mif-ua.com

Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ¹



- ✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²
- ✓ 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 M01A B05. **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 болювого синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колік; болю та набряку після травм і операцій; тажких нападів мігрені.

Диклоберл® ретард

Попелшення 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, плечо-лопатковий періартрит), теніт, тендовагіт, 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 діагностовані виразки або кровотечі). Печерчутливості 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). Шемічна 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. Додова 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, 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 звертайтеся 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 Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Біа 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 звертайтеся 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 роздрібною продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «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

Pain. Joints. Spine

Bol', sustavy, pozvonočnik

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 11, № 1, 2021

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



БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 11, № 1, 2021

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



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. 2021-pjs-41. 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)	Лесняк О.М. (м. Єкатеринбург, Росія)
Борткевич О.П. (м. Київ)	Мартусевич Н.А. (м. Мінськ, Білорусь)
Бублик Л.О. (м. Київ)	Міронов С.П. (м. Москва, Росія)
Бур'янов О.А. (м. Київ)	Насонов Є.Л. (м. Москва, Росія)
Бутенко Г.М. (м. Київ)	Ревенко Н.Є. (м. Кишинів, Молдова)
Вайда В.М. (м. Ужгород)	Родіонова С.С. (м. Москва, Росія)
Гайко Г.В. (м. Київ)	Руденко Е.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Герасименко С.І. (м. Київ)	Снежицький В.О. (м. Гродно, Білорусь)
Головач І.Ю. (м. Київ)	Тогізбаєв Г.А. (м. Алмати, Казахстан)
Дедух Н.В. (м. Київ)	Цурко В.В. (м. Москва, Росія)
Ждан В.М. (м. Полтава)	Янковська Л.В. (м. Гродно, Білорусь)
Істомін А.Г. (м. Харків)	Яхно М.М. (м. Москва, Росія)
Карабань І.М. (м. Київ)	Alekna Vidmantas (Vilnius, Lithuania)
Климовицький В.Г. (м. Лиман)	Badurski Janusz E. (Bialystok, Poland)
Климовицький Ф.В. (м. Лиман)	Barbosa Ana Paula (Lisbon, Portugal)
Коваленко В.М. (м. Київ)	Binkley Neil (Madison, Wisconsin, USA)
Корж М.О. (м. Харків)	Czerwinski Edward (Krakow, Poland)
Кузнецова С.М. (м. Київ)	Dimic Aleksandar (Kingdom of Bahrain)
Лоскутов О.Є. (м. Дніпро)	Hans Didier (Lausanne, Switzerland)
Мамчур В.Й. (м. Дніпро)	Hodinka László (Budapest, Hungary)
Мартинюк Л.П. (м. Тернопіль)	Holick Michael F. (Boston, USA)
Нетяженко В.З. (м. Київ)	Konstantynowicz Jerzy (Bialystok, Poland)
Паньків В.І. (м. Київ)	Lakatos Peter (Budapest, Hungary)
Пузанова О.Г. (м. Київ)	Mascarenhas Mário Rui (Lisbon, Portugal)
Радченко В.О. (м. Харків)	Pludowski Pawel (Warsaw, Poland)
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)	
Батпенев Н. Дж. (м. Астана, Казахстан)	
Белецький О.В. (м. Мінськ, Білорусь)	
Гроппа Л.Г. (м. Кишинів, Молдова)	
Гольназарова С.В. (м. Єкатеринбург, Росія)	
Ердес Ш.Ф. (м. Москва, Росія)	
Кіласонія Лалі (м. Тбілісі, Грузія)	
Кукушкін М.Л. (м. Москва, Росія)	

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, 2021

© Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, 2021

© Заславський О.Ю., 2021

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ. PAIN. JOINTS. SPINE

Bol', sustavy, pozvonočnik

Pain. Joints. Spine

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 11, № 1, 2021

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



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 2021-pjs-41. 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. (Kyiv)

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)

Rudenska 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, 2021
© Ukrainian Association of Menopause, Andropause and Musculoskeletal Diseases, 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹

30, 50, 100 г гелю у тубі



¹ Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожилля.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020, Р.П. UA/10905/01/01, 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 M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожилля. **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.** Via Sete Santi 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****Лекції, огляди**

<i>Пузанова О.Г., Лызигов А.А.</i> Ревматическая полимиалгия в клинических рекомендациях 2018–2020 гг. Часть II: диагностика васкулита	6
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

<i>Головач І.Ю.</i> Клінічне значення ентезитів при спондилоартритах: від патофізіології до лікування (огляд літератури)	22
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Оригінальні дослідження

<i>Поворознюк В.В., Мусієнко А.С., Заверуха Н.В., Ткачук А.А.</i> Ефективність та безпечність лікування препаратом Фастум® гель у хворих із болем у нижній ділянці спини	33
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

<i>Якубова Л.В., Снежицкий В.А., Вдовиченко В.П.</i> Экономическое обоснование затрат на снижение артериального давления при комплексной терапии артериальной гипертензии с приемом холекальциферола	40
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Клінічний випадок

<i>Триполка С.А., Егудина Е.Д.</i> Клинический случай развития ретроперитонеального фиброза (болезни Ормонда) в практике ревматолога	47
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Офіційна інформація

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

Подяка рецензентам.....	55
Вимоги до оформлення статей.....	58
Медична книга.....	60

Lectures, Reviews

<i>O.H. Puzanova, A.A. Lyzikov</i> Polymyalgia rheumatica in the 2018–2020 guidelines. Part II: diagnosis of vasculitis	6
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

<i>I.Yu. Golovach</i> Clinical significance of spondyloarthritis-attended enthesites: from pathophysiology to treatment (review).....	22
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Original Researches

<i>V.V. Povoroznyuk, A.S. Musiienko, N.V. Zaverukha, A.A. Tkachuk</i> Efficacy and safety of Ketoprofen Gel treatment in patients with low back pain	33
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

<i>L.V. Yakubova, V.A. Snezhitskiy, V.P. Vdovichenko</i> Economic justification of blood pressure lowering costs in the complex therapy of arterial hypertension with Cholecalciferol supplementation	40
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Clinical Case

<i>S.A. Trypilka, Ye.D. Yehudina</i> A clinical case of the retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease) in rheumatology practice.....	47
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Official Information

XII International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation”	56
--------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Acknowledgement to Reviewers.....	55
Guidelines for submitting articles.....	58
Medical Book	60

Пузанова О.Г.¹, Лызиков А.А.²

¹ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», г. Киев, Украина

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Ревматическая полимиалгия в клинических рекомендациях 2018–2020 гг. Часть II: диагностика васкулита

Резюме. Совершенствование диагностики ревматических болезней пожилых людей и заболеваний аорты — актуальные задачи медицины. В патогенезе аневризм, расслоений, разрывов аорты важна роль воспаления и структурных изменений ее стенки, которые выявляют с помощью визуализирующих методов. Ведению ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита, аневризм аорты посвящен ряд международных рекомендаций. С аортитом сопряжено до 40 % случаев ревматической полимиалгии. Клиническое подозрение на него основано на выявлении асимметрии артериального давления и пульса, шума аортальной регургитации, сосудистых шумов, персистенции ревматической полимиалгии, воспалительной боли в спине, области таза и нижних конечностях. В 2020 году именно позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография рекомендована Итальянским обществом ревматологов для диагностики васкулита при ревматической полимиалгии во вторичном звене и Европейской федерацией головной боли для диагностики крупнососудистого гигантоклеточного артериита в неврологической практике. Приведен обзор рекомендаций Европейской ассоциации ядерной медицины, Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации и Американского общества ядерной кардиологии по применению позитронно-эмиссионной томографии с фтордеоксиглюкозой в сочетании с компьютерной томографией (ангиографией) при васкулитах крупных сосудов и ревматической полимиалгии (2018). Они сопоставлены с клиническими руководствами, другими рекомендациями обществ ядерной медицины и новыми научными данными. Описана процедура исследования и подготовка к нему. Рассмотрены критерии оценки васкулита, предложенные для клинической практики и для клинических исследований, а также факторы, влияющие на результаты теста и их интерпретацию (атеросклероз, диабет, возраст, индекс массы тела, уровни гликемии и маркеров острой фазы). В рекомендациях обоснована польза применения позитронно-эмиссионной томографии и ее сочетания с компьютерной томографией для выявления экстракраниального васкулита и ценность компьютерной томографии-ангиографии на разных стадиях болезни. Требуется усиления доказательная база стандарта времени экспозиции фтордеоксиглюкозы и пользы сочетания позитронной эмиссионной томографии с компьютерной томографией-ангиографией, в том числе для выявления рецидивов васкулита и мониторинга терапии. Необходим консенсус по раннему выполнению исследования, стандартизация оценок его результатов, обеспечение реимбурсации, внедрение новых методик визуализации сосудов черепа. В перспективе доказательный подход к ведению васкулита дополнит терагностика.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия; гигантоклеточный артериит; аортит; визуализирующая диагностика; стандарты; обзор

С помощью современных методов прижизненной диагностики не удастся получить доказательства обязательного наличия ГКА у каждого больного РП, хотя никогда нельзя быть уверенным в полном отсутствии васкулита.

Н.В. Бунчук, 2010 [1, с. 131]

Введение

Частое сочетание ревматической полимиалгии (РП) с васкулитом [1–5] явилось основанием для обозначения ее термином *polymyalgia arteritica*, который был предложен 50 лет назад В. Hamrin, как и гипотеза о том, что РП является проявлением генерализованно-

го гигантоклеточного артериита (ГКА) [6]. Говоря о возможности появления признаков ГКА в разное время после дебюта РП и не всегда в сочетании с лабораторными маркерами воспаления, Н.В. Бунчук (2010) назвал клиническое обследование определяющим методом диагностики васкулита, тогда как ультразвуковое исследование (УЗИ) позвоночных и сонных артерий — «уместным» и отметил необходимость применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) для выявления аортита [1, с. 106-108, 130-132]. По выражению М.А. Cimmino (2017), визуализирующие методы диагностики, такие как УЗИ, МРТ, ПЭТ и компьютерная томография (КТ), «разительно изменили наше понимание васкулитов крупных сосудов» (large vessel vasculitis, LVV), позволяя выявлять их как причину лихорадки, слабости и других неспецифических симптомов [7].

В Украине первые случаи диагностики LVV с помощью ФДГ-ПЭТ/КТ состоялись во Всеукраинском центре радиохирургии клинической больницы «Феофания» и были описаны С.И. Смиян и соавт. в 2014 г. [8]. В Республике Беларусь такие исследования выполняются в Республиканском ПЭТ-центре ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова».

Визуализирующие методы обнаруживают LVV в 1/3 случаев клинически изолированной РП, что показал систематический обзор D. Camellino и соавт. [9]. Поздний ГКА при РП обычно является *субклиническим аортитом*: F. Liozon и соавт. выявляли его в 6 раз чаще, чем при классическом ГКА [10], подтверждая мнение экспертов клиники Мейо и других [4, 5] о решающей роли этих методов диагностики.

В случае выявления *аортита при РП* М.А. Cimmino и соавт. допускают его трактовку как РП-ассоциированного васкулита, ГКА, артериита Такаюсу (при дебюте болезни в возрасте до 50 лет) или изолированного аортита (т.е. васкулита одного органа) [7]. Он также может быть связан с наличием ревматоидного артрита (РА), спондилоартрита, IgG4-заболевания, системной красной волчанки, синдрома Бехчета, синдрома Кога-на и ряда инфекций.

Опасность ГКА-аортита состоит в высоком риске развития *аневризм и острого аортального синдрома* в связи с разрывом или расслоением грудной аорты [11–13]. В патогенезе дилатации восходящей аорты имеет значение воспаление ее стенки [14] и ускоренное развитие атеросклероза на фоне приема глюкокортикоидов (ГК) [15]; вероятно, велика роль *Chlamidia pneumoniae* и анаэробов [16, 17]. За исключением атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ), роль неинфекционных заболеваний в возникновении аортита и его осложнений неоднозначна. Так, ранее обсуждаемый протективный эффект сахарного диабета в отношении развития аневризм аорты, включая ГКА-ассоциированные [12, 18], связывают с применением метформина [19].

Болезни аорты — актуальная проблема медицины [16, 19–22]. Диагноз аневризмы аорты устанавливают

при увеличении ее диаметра больше 50 % от исходного. Диаметр восходящей аорты больше 60 мм считается угрожающим в отношении вероятности разрыва и является показанием к хирургическому лечению. В последние 30 лет отмечался неуклонный рост количества операций, производимых по поводу расслоений и аневризм грудной аорты. Ежегодно на 100 тыс. населения выявляли 4–10 случаев расслоений и 5–10 случаев аневризм восходящей аорты, но истинная заболеваемость представляется большей в связи с асимптомным течением болезни до развития осложнений [17, 23]. Вопрос о программном скрининге на аневризмы грудной аорты у мужчин с ГКА был поднят в 2015 г. в Великобритании [12, 18]. D. Lagiviere и соавт. назвали ГКА «самой частой формой аортита, которой присущи протяженные поражения, утолщение стенок и дистальное сужение просветов, особенно нисходящей аорты и подключичных артерий» [24]. По словам A. Saeyeldin и соавт., применение визуализирующих методов «остается единственным надежным подходом к диагностике и наблюдению аневризм грудной аорты» [25].

Аналитическим параметрам и практическим аспектам использования этих тестов при ГКА посвящен ряд публикаций [4, 5, 7, 12, 24, 26–28]. С помощью *КТ- и МРТ-ангиографии* выявляют характерные признаки LVV — циркулярное утолщение и контрастное усиление стенки, стеноз, окклюзию, дилатацию, аневризму сосуда. К МРТ-ангиографическим признакам васкулита относят также отек стенки сосуда, но патогномичным он не является [7]. *Цветовая доплерография* при воспалении ветвей аорты выявляет темное гипоехогенное утолщение их стенок — симптом «halo».

Говоря об **отсутствии оптимального метода визуализирующей диагностики LVV**, М.А. Cimmino и соавт. [7] считают основным ограничением применения УЗИ, МРТ и ПЭТ недостаток их сравнения с золотым стандартом — гистологическим исследованием. То же в отношении КТ отмечает Р.М. Villiger [29]. В итоге *важным компонентом диагностических решений остается клиническое суждение*. Так, ПЭТ позволяет получить панорамное изображение аорты и ее ветвей, но чувствительность теста снижается уже после трех дней высокодозовой ГК-терапии, и особенно после десяти [30]. До недавнего времени применение ПЭТ не позволяло оценивать височные и интракраниальные артерии — из-за их малого размера и интенсивного поглощения ФДГ мозгом. Из-за отсутствия стандартизации сохранялись противоречия в интерпретации результатов ПЭТ/КТ. Изучение **МРТ-ангиографии** как теста для диагностики аортита выявило такое его преимущество перед КТ-ангиографией (в дополнение к отсутствию лучевой нагрузки), как возможность применения *на 5-й день* ГК-терапии: позитивная прогностическая ценность превысила 89 %. Тест оказался полезным и для диагностики височного артериита — с чувствительностью 93,6 % при сравнении с биопсией. Было показано преимущество ПЭТ/МРТ перед ПЭТ/КТ для выявления васкулита — по параметрам утолщения стенки и контрастного усиления сигнала *на Т1-взве-*

шенных сканах. При этом по состоянию на 2017 г. такая база данных доказательной медицины, как PubMed, содержала одинаковое количество сообщений об использовании МРТ и ПЭТ для диагностики LVV в клинических исследованиях [7].

Совершенствуя диагностику васкулита, методы комбинируют одновременно и последовательно. С. Löffler и соавт. подтвердили высокую чувствительность УЗИ при оценивании подключичных и подмышечных артерий, но низкую в отношении выявления аортита, воспаления артерий брюшной полости и нижних конечностей и рекомендовали ПЭТ/КТ как следующий этап диагностики. По их данным, чувствительность ультразвуковой диагностики ГКА достигает 80 %, а сочетание цветовой доплерографии с ПЭТ/КТ повышает ее на 16–20 % [27].

Как отмечает Р.М. Villiger, УЗИ, МРТ и ПЭТ/КТ — высокоспецифичные методы диагностики LVV, ни один из которых не валидирован для контроля болезни (табл. 1) [29].

Включение РП в круг системных васкулитов, как и классификация субтипов LVV и ГКА и определение их дистракторов, остается предметом научных исследова-

ний и дискуссий. По мнению К.Д. Lensen и соавт. [11], клинический спектр ГКА включает «классический» краниальный, изолированный крупнососудистый и смешанный субтипы. М.Ж. Koster и соавт. в согласовании с С. Dejaso [26] предложили перечень клинических дифференциально-диагностических признаков и симптомов РП и основных субтипов ГКА (табл. 2).

Как видно из табл. 2, клинически трудно различать именно РП и крупнососудистый ГКА. Их общие «очень частые» симптомы — лихорадка, снижение веса и проксимальные миалгии, «частые» — маркеры острой фазы. Распространенный при РП ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком редко встречается при LVV, но при этом субтипе васкулита очень часто выявляют перемежающуюся хромоту конечностей, асимметрию пульса на них и шумы над экстракраниальными сосудами. Жевательная хромота и нарушения зрения не присущи ни РП, ни LVV (что подразумевает отсутствие этих факторов риска (ФР) развития необратимой слепоты и инсульта при обеих болезнях), но головная боль, отек и болезненность в височной области все же встречаются при васкулите крупных сосудов.

Таблица 1. Сравнение визуализирующих методов диагностики васкулита крупных сосудов [29]

Параметр	Диагностический метод		
	Цветовая доплерография	МРТ	ПЭТ/КТ
Срок доступа	Немедленно	В течение 24 ч	В течение нескольких дней
Артерии, доступные исследованию	Сонные, подключичные, верхних конечностей	Экстракраниальные, грудной и брюшной полости	Аорта и ее ветви (все сосудистое дерево)
Лучевая нагрузка	Нет	Нет	Есть
Цена исследования	Низкая	Высокая	Очень высокая
Специфичность теста	Высокая	Высокая	Высокая
Чувствительность теста	Достаточно высокая	Высокая	Высокая
Контроль активности болезни	Не валидировано	Не валидировано	Не валидировано

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки и симптомы ревматической полимиалгии и субтипов гигантоклеточного артериита (по Koster M.J. и соавт. [26])

Признаки и симптомы	РП	LVV-ГКА	КГКА
Головная боль	–	±	++
Отек, болезненность по ходу височных артерий	–	±	+
Шум над экстракраниальными сосудами	–	++	–
Боль в челюсти или языке при жевании	–	–	++
Зрительные симптомы или осложнения	–	–	++
Лихорадка, снижение веса	++	++	+
Перемежающаяся хромота конечностей и/или асимметрия пульса	–	++	–
Симптомы полимиалгии	++	++	+
Маркеры острой фазы	+	+	++
Периферический артрит/RS3PE-синдром	+	±	±

Примечания: КГКА — краниальный гигантоклеточный артериит; LVV-ГКА — крупнососудистый гигантоклеточный артериит; RS3PE — ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком; ++ — очень часто встречающийся признак или симптом; + — часто встречающийся признак или симптом; – — нехарактерный признак или симптом; ± — возможный признак или симптом.

Вывод экспертов клиники Мейо состоит в *важности физических методов диагностики LVV*: у лиц с высокой вероятностью васкулита (т.е. у всех больных РП, а особенно при ее персистенции) нужно обязательно измерять артериальное давление (АД) на обеих руках, проводить аускультацию сердца и сосудов, оценивать пульс на сонных артериях и артериях конечностей. Выявление асимметрии АД и пульса на конечностях, диастолического шума на аортальном клапане или систолического шума на магистральных артериях является основанием подозревать LVV и показанием к последующей инструментальной визуализации [12, 26].

Хотя с позиций доказательной медицины **ФР развития осложнений** ГКА не могут быть прямо экстраполированы на РП, их следует учитывать. Это касается и основного *предиктора инсульта*, особенно у мужчин, — «новой» головной боли (височной, затылочной, лобной или генерализованной [31]), и *предикторов слепоты* — боли в челюсти, диплопии и аномалий височных артерий, и *ФР развития аневризм аорты и смерти от их разрывов*, таких как мужской пол, курение, атеросклероз и АГ [12]. Отметим, что в отсутствие ГКА ФР развития аневризм абдоминальной аорты является мужской пол, а ФР их разрыва — женский.

Современные рекомендации, посвященные РП, ГКА и болезням аорты

За прошедшее десятилетие был создан ряд международных и национальных рекомендаций, посвященных РП и ГКА (табл. 3). Наряду со специализированными ассоциациями, такими как Европейская лига борьбы с ревматизмом (EULAR) и Американская коллегия ревматологов (ACR) [32–34], Британские общества ревматологов и специалистов здравоохранения в ревматоло-

гии (BSR, BHPR) [35, 36], Французская рабочая группа по изучению васкулитов крупных сосудов (GEFA) [37], Немецкое общество ревматологов (DGRh), Австрийское общество ревматологии и реабилитации (ÖGR), Швейцарское общество ревматологов (SGR) [38], Итальянское общество ревматологов (SIR) [39], ведение васкулита крупных сосудов как междисциплинарную проблему отразили разработки Ассоциации научно-медицинских обществ Германии (AWMF) [40] и Европейской федерации головной боли (EFH) [31]. При этом лишь в 2020 г. опубликовано четыре руководства и в 2018 г. — три. Кроме того, были изданы рекомендации по диагностике и ведению *заболеваний аорты* Европейского общества кардиологов (ESC) [16] и консенсус по хирургическим заболеваниям аорты Общества кардиоваскулярных патологов и Европейской ассоциации кардиоваскулярных патологов [20]. Говоря о развитии при РП острого аортального синдрома в связи с патологией грудной аорты, отметим ряд международных рекомендаций последних лет по скринингу, диагностике и лечению *аневризм брюшной аорты* [19, 21] — прежде всего у пожилых, но без выделения такой группы риска, как больные РП/ГКА. Заслуживают внимания и *алгоритмы*, предложенные экспертами клиники Мейо и другими для оптимизации ведения пациентов с подозрением на LVV и мониторинга аортита [12, 13, 26].

Рекомендации EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) по применению ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при васкулитах крупных сосудов и РП

Включение ПЭТ в стандарты ведения РП (как дополнительного диагностического теста для выявления васкулита) впервые произошло в 2020 г. при разработке первого итальянского клинико-практического руко-

Таблица 3. Современные клинические рекомендации, посвященные диагностике и ведению ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита

Источник рекомендаций	Год публикации	Группы пациентов
Европейская лига борьбы с ревматизмом и Американская коллегия ревматологов [32–34]	2012, 2015	РП
	2018	Васкулиты крупных сосудов
Европейское общество кардиологов [16]	2014	Болезни аорты
Общество кардиоваскулярных патологов и Европейская ассоциация кардиоваскулярных патологов [20]	2015	Хирургические болезни аорты (воспалительные)
Французская рабочая группа по изучению васкулитов крупных сосудов [37]	2015	ГКА
Немецкое общество ревматологов, Австрийское общество ревматологии и реабилитации, Швейцарское общество ревматологов и другие медицинские ассоциации [38]	2018	РП
Европейская ассоциация ядерной медицины (комитеты по изучению ССЗ, воспаления и инфекций), Общество ядерной медицины и молекулярной визуализации (совет по изучению ССЗ), Рабочая группа по изучению ПЭТ и Американское общество ядерной кардиологии [42]	2018	Васкулиты крупных сосудов и РП
Британские общества ревматологов и специалистов здравоохранения в ревматологии [35, 36]	2010, 2020	ГКА
Итальянское общество ревматологов [39]	2020	РП
Ассоциация научно-медицинских обществ Германии [40]	2020	ГКА
Европейская федерация головной боли [31]	2020	ГКА

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

водства [39]. В его прототипе — руководстве DGRh/ÖGR/SGR (2018) по ведению РП в Германии, Австрии и Швейцарии — были учтены итоги систематического обзора 30 исследований, посвященных визуализирующим методам диагностики ГКА, но рекомендаций о применении ПЭТ в клинической практике сделано не было [38]. Тогда же Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM) и Общество ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI), а именно их профильные комитеты и рабочая группа по изучению ПЭТ (PIG), разработали *руководство по применению ФДГ-ПЭТ/КТ при васкулитах крупных сосудов и РП*, которое было одобрено Американским обществом ядерной кардиологии (ASNC) [42]. Его целевой аудиторией названы радиологи и клиницисты, а содержание касается подготовки и выполнения процедуры и интерпретации результатов у лиц с предполагаемым LVV и РП.

Нами проведен контент-анализ этого документа и сравнительный анализ его положений с современными руководствами по РП, ГКА и болезням аорты (см. табл. 3) и ранее разработанными руководствами обществ ядерной медицины по применению ФДГ-ПЭТ/КТ при опухолях, инфекциях, атеросклерозе, саркоидозе [43–48]. Кроме того, с использованием поисковой системы Google, поисковых терминов *polymyalgia rheumatica* и *positron emission tomography* и метода перехода по ссылке проведен поиск статей, опубликованных в рецензируемых журналах в 2018–2020 гг., выполнен контент-анализ их названий и резюме. В итоге отобрано и изучено 87 публикаций, включая 28 изданных после 2018 г. и не включенных в обсуждаемые рекомендации.

Известно, что гибридный метод ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет получать изображения, отражающие и активность метаболизма глюкозы (по степени захвата ФДГ), и структурные изменения в результате проведения одного исследования на одном оборудовании. Указав на сильную связь между степенью захвата ФДГ сосудистой стенкой и степенью ее инфильтрации макрофагами, а также преимущественное использование именно этого радиофармпрепарата для визуализации атеросклеротических бляшек, F. Nuafil и соавт. называют ФДГ-ПЭТ «признанным методом диагностики и мониторинга активности воспаления» при атеросклерозе [49]. В последние годы активно изучаются возможности применения ФДГ-ПЭТ/КТ для диагностики, мониторинга и прогнозирования исходов воспалительных болезней кишечника, IgG4-заболевания, поликистоза почек, ВИЧ-ассоциированных болезней, инфекций протеза сустава и др.

Точность ФДГ-ПЭТ/КТ как теста на выявление воспаления суставных структур и околосуставных тканей безусловно значима для **дифференциальной диагностики** РП с рядом ревматических болезней с поздним дебютом, инфекциями и опухолями [50–54]. Но и в итальянском руководстве 2020 г. [39], и в его прототипах [33, 38] предпочтение в этом аспекте отдано клинико-anamнестическому методу исследования и клиническому суждению: «Реальную потребность в дополнительных тестах должен определять лечащий врач

во избежание избыточных скринингов, менее полезных пациенту, чем затраченные на них ресурсы» [42].

Говоря о *периферическом артрите* как атипичном признаке, требующем консультации ревматолога и являющемся ФР паранеопластического характера РП при вовлечении ≥ 6 суставов [41], укажем, что вовлечение коленных, лучезапястных и грудино-ключичных суставов [1, 38] оказалось почти присущим этой болезни: частота выявления гонита с помощью ПЭТ составила 50 % [55]. Что касается *периаартикулярного* захвата ФДГ, то его излюбленной локализацией при РП является плечевой пояс [56].

В связи с этим в итальянском руководстве по РП [39] предложено применять ФДГ-ПЭТ/КТ как тест с высокой диагностической точностью (доказательная база — 2B, т.е. нерандомизированные исследования) только для выявления васкулита на этапе специализированной помощи (уровень доказательности — 5D, т.е. мнение экспертов). Это соответствует другим рекомендациям 2018–2020 гг. [31, 34, 36, 40] о *подозрении на ГКА крупных сосудов как основном показании* к данному тесту. Так, EULAR (2018) не рекомендует КТ и ПЭТ для оценки воспаления краниальных артерий, но допускает их использование (наряду с УЗИ и МРТ) «для выявления воспаления стенок и/или изменений просвета экстракраниальных артерий, подтверждающих диагноз LVV-ГКА» [34]. Позиция ревматологов Великобритании (BSR, 2020) состоит в том, что «для оценки поражения аорты и ее проксимальных ветвей можно использовать ФДГ-ПЭТ, МРТ- или КТ-ангиографию, а также цветовую доплерографию подмышечных артерий» [36]. Немецкая ассоциация AWMF (2020) дает две рекомендации: «При подозрении на преимущественное вовлечение экстракраниальных сосудов показаны МРТ/МРТ-ангиография, ПЭТ/КТ или ПЭТ» и «Для (дополнительной) оценки поражения аорты при преимущественно краниальном ГКА возможно применять МРТ, КТ или ПЭТ/КТ» [40]. Наконец, EFH (2020) рекомендует неврологам Европы при подозрении на экстракраниальный ГКА выполнять именно ФДГ-ПЭТ/КТ [31], что соответствует итальянским рекомендациям.

По результатам применения *ПЭТ/КТ при РП* частота выявления LVV-ГКА достигает 20–30 % при «изолированной» РП и 40 % при РП с признаками васкулита [9, 57, 58]. Это существенно влияет на прогноз и лечебную тактику. Некоторые авторы считают, что при сильном клиническом подозрении на ГКА от проведения ПЭТ/КТ не должны удерживать даже отрицательные результаты биопсии (т.е. отсутствие артериита с преобладанием мононуклеарной инфильтрации или гранулематозного воспаления с наличием гигантских многоядерных клеток), УЗИ (т.е. отсутствие симптома «halo») и МРТ (т.е. отсутствие отека и утолщения стенки аорты) [59, 60]. В связи с этим представляет интерес моноцентровое исследование D. Prieto-Рейа и соавт. [61], по итогам которого *наилучшими предикторами позитивных результатов ФДГ-ПЭТ/КТ (т.е. выявления LVV) при «классической» РП* оказались воспалительная

боль в нижней части спины (отношение шансов (ОШ) 4,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–21,5), тазовая боль (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,50–16,53) и воспалительная боль в нижних конечностях (ОШ 8,8; 95% ДИ 1,7–46,3). В данном случае использовали классификационные критерии EULAR/ACR 2012 г. [29], тест провели у 84 больных РП (средний возраст 71,4 года, доля женщин — 60,7%), основным показанием к нему была персистенция РП, и частота позитивных результатов составила 60,7%.

Таким образом, применяя ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с «классической» РП, в каждом втором случае можно выявить артрит или периартрит коленных суставов, в каждом третьем — воспаление аорты и ее проксимальных ветвей (особенно при наличии воспалительной боли в спине, тазе, нижних конечностях). При персистенции признаков РП крупнососудистый васкулит имеет место в большинстве случаев.

При *невывявлении* ГКА диагностическая роль ПЭТ/КТ тоже велика: обычно ее результаты позволяют определить другие причины системного воспаления у пожилых, включая инфекции и злокачественные опухоли (для чего метод и был исходно разработан).

В.Н. De и соавт. допускают ее «синергичное значение... для оптимальной диагностики, мониторинга активности болезни и оценки прогрессирования повреждений при васкулите крупных сосудов» [60], что ранее предложили I. Einspieler и соавт. для ПЭТ/МРТ [59, 62].

Тем не менее в итальянском руководстве 2020 г., впервые обозначившем перспективы клинического применения гибридных тестов при РП, отмечена «неопределенная роль визуализирующих методов» и для диагностики, и для мониторинга терапии [39]. Это утверждение основано на выводе EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018), представленном в табл. 4 как «консенсусное положение» по применению ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП [42]. К тому времени были изданы протоколы этих обществ по проведению ФДГ-ПЭТ для диагностики инфекций (2013) [43], опухолей (2015) [44] и поражений сердца (2013) [45], в т.ч. при саркоидозе (2017) [46], и встал вопрос о разработке стандарта для выявления LVV и РП. Основным ограничением применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) эксперты сочли «отсутствие международного консенсуса по определению васкулита и/или РП на основе интенсивности и паттерна захвата ФДГ». Фактором, мешающим интерпретации

Таблица 4. Консенсусные рекомендации и положения EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) по использованию ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при ревматической полимиалгии и васкулите крупных сосудов [42]

Консенсусные рекомендации	Градация доказательств и рекомендаций
Пациенту следует воздерживаться от пищи в течение как минимум 6 ч до введения ФДГ, однако употребление некалорийных напитков разрешено	II, B
Нормальное содержание глюкозы в крови желательно, предпочтителен уровень < 7 ммоль/л (126 мг/дл)	II, B
В отсутствие высокого риска развития ишемических осложнений (как в случае ГКА с вовлечением краниальных сосудов) рекомендована отмена или отсрочка ГК-терапии до проведения ПЭТ. Альтернативой может быть выполнение ФДГ-ПЭТ в течение трех первых дней приема ГК	III, B
Между введением ФДГ и получением скана следует соблюдать как минимум 60-минутный интервал — время, необходимое для адекватного биораспределения	III, B
Предлагается такая градация уровней поглощения ФДГ: 0 — отсутствует (т.е. ≤ захвата средостением), 1 — низкий (< захвата печенью), 2 — средний (= захвату печенью), 3 — высокий (> захвата печенью); при уровне 2 тест считается возможно позитивным, при уровне 3 — позитивным на наличие активного LVV	II, B
Следует выявлять и оценивать типичный паттерн поглощения ФДГ суставами плечевого и тазового пояса, межпозвоночными суставами шейного и поясничного отделов позвоночника, коленными суставами	II, B
Хорошим ориентиром для оценки сосудистого воспаления является нормализация уровня поглощения ФДГ артериальной стенкой до фоновой активности пула венозной крови	II, B
Признанным методом оценки степени воспаления артериальных сосудов является сравнение с захватом ФДГ печенью	II, B
Консенсусные положения	Градация доказательств и рекомендации
Доказательства подтверждают высокую диагностическую эффективность применения метода ФДГ-ПЭТ для выявления LVV и РП	II, B
Дальнейшие исследования необходимы для отбора наиболее клинически значимых и воспроизводимых критериев определения LVV с помощью ФДГ-ПЭТ, а также для клинической апробации использования сканов ФДГ-ПЭТ при ведении пациентов с предполагаемым LVV	—
В диагностике LVV методы КТА и ФДГ-ПЭТ являются взаимодополняющими	III, B
Дополнительная ценность метода КТА состоит в возможности обнаружения с его помощью структурных изменений сосудов и осложнений васкулита	II, A
Метод ФДГ-ПЭТ/КТ(А) может быть полезен для оценки ответа на лечение — посредством мониторинга функционально-метаболических нарушений и структурных изменений сосудов, но это должно быть подтверждено в проспективных исследованиях	III, C

результатов ФДГ-ПЭТ, была названа «активность атеросклероза» [42].

Как видно из табл. 4, большинство утверждений EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) поддержано уровнем доказательности II (т.е. первичными исследованиями, но не метаанализами). Лучше всего обосновано положение о «возможности обнаружения с помощью КТ-ангиографии структурных изменений сосудов и осложнений васкулита» (класс доказательности II, сила рекомендации А). Положение о высокой эффективности применения ФДГ-ПЭТ для выявления LVV и РП основано на доказательствах такого же уровня (II-B), как и итальянская рекомендация 2020 г. в отношении ФДГ-ПЭТ/КТ. Слабыми доказательствами и мнением экспертов поддержаны: время экспозиции ФДГ 60 мин; опции отсрочки ГК или выполнения ФДГ-ПЭТ в течение первых трех дней терапии; «возможная польза применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) для оценки ответа на лечение».

Так же, как рекомендации европейских обществ ревматологов 2018–2020 гг. [38, 39, 41], разработка обществ ядерной медицины отражает *значимость консенсусного подхода* к созданию медицинских стандартов в условиях недостатка доказательств.

В ней указано [42], что в течение 6 ч до введения ФДГ пациенту разрешено употреблять только воду, за 24 ч следует исключить интенсивные физические нагрузки. С учетом ранее изданных руководств [44, 45] при лихорадке неясного генеза и подозрении на поражение сердца рекомендована безуглеводная диета с высоким содержанием жиров в течение 12–24 ч до исследования, 12–18-часовой голод и/или внутривенное введение гепарина за 15 мин до введения ФДГ. Перед сканированием пациент должен опорожнить мочевой пузырь. Для уменьшения захвата ФДГ мышцами и бурым жиром исследование проводят в теплом (20–22 °С) помещении, этому же способствует прием пропранолола в дозе 20 мг за час до введения радиофармпрепарата.

С указанием на слабость доказательств *влияния уровня гликемии на захват ФДГ* воспаленными тканями уровень < 7 ммоль/л определен как предпочтительный: при большем содержании глюкозы в крови биодоступность ФДГ нарушается (она быстрее поступает в органы с высокой плотностью инсулиновых рецепторов, включая миокард и скелетные мышцы), что ухудшает качество сканов. В целом «следует стремиться к максимально возможному снижению уровня гликемии» [42]. В основу этого утверждения положены данные J. Viserius и соавт., которые в проспективном исследовании 195 пациентов установили отрицательную корреляцию между уровнем гликемии натощак перед проведением ПЭТ и степенью захвата ФДГ воспаленной стенкой аорты и сонных артерий. Оптимальная длительность экспозиции ФДГ составила 2,5 ч, тогда как доза ФДГ оказалась менее значимым фактором [63].

Необходимость *стандартизации протокола ФДГ-ПЭТ/КТ по времени* также отмечена в обсуждаемом руководстве — с указанием на то, что в большинстве клинических исследований этого теста при васкулитах крупных сосудов время экспозиции ФДГ составляло 60 мин [42], и

то, что в 2016 г. EANM рекомендовала соблюдение 2-часового интервала между введением ФДГ и получением сканов ПЭТ при *атеросклерозе* [47]. Удвоение стандартного 60-минутного периода экспозиции при положении пациента лежа на спине и применении больших матриц изображения улучшает визуализацию *мелких сосудов головы и шеи*, что показали P. Huot и соавт. [64].

Альтернатива этому подходу была предложена в рекомендациях ENF (2020) для неврологов, занимающихся лечением ГКА. Отмечая технические трудности интерпретации результатов ФДГ-ПЭТ при краниальном ГКА, для визуализации поверхностных височных и экстракраниальных артерий рекомендовано применение *MPT с индукцией магнитного поля 3–7 Тл*. Перспективными названы применяемые в экспериментальных исследованиях методы *фотоакустической визуализации и оптической когерентной томографии поверхностных височных артерий* [30].

Ввиду отсутствия рекомендаций по процедуре ФДГ-ПЭТ/КТ при ГКА/РП на момент издания обсуждаемого руководства в нем предложено сканирование всего тела, включая стопы, оптимальное положение пациента — лежа на спине, прижав руки к телу (т.к. больные РП обычно не могут удерживать руки поднятыми над головой). Направление сканирования — краниокаудальное. Его длительность для получения трехмерного изображения — 2–3 мин. Доза ФДГ — 2–3 МБк/кг или 0,054–0,081 мКи/кг (в зависимости от вида камеры). Стандарт времени экспозиции ФДГ — 60 мин.

Отметим, что применение ПЭТ/КТ предусматривает сочетание ФДГ-ПЭТ с *низкодозовой КТ без введения контраста* — для коррекции затухания сигнала и анатомической референции. *КТ-ангиография с контрастным усилением* названа альтернативой, «возможной в соответствии с локальным или национальным протоколом» и учетом недостатка доказательств в пользу ее рутинного применения при ГКА [42].

Анализ литературы показал, что **клинические факторы, влияющие на распределение ФДГ в артериальной стенке при LVV**, были определены уже после издания руководства EANM/SNMMI/PIG/ASNC. По итогам изучения парных ПЭТ-сканов у 69 пациентов с LVV J.S. Rosenblum и соавт. доказали, что сильнее всего на захват ФДГ артериальной стенкой влияют *возраст, индекс массы тела (ИМТ) и уровень С-реактивного белка* — и через 60, и через 120 мин после введения ФДГ, тогда как показатель клиренса креатинина имеет значение только через час [65].

Кроме того, на интерпретацию результатов ФДГ-ПЭТ/КТ у пожилых пациентов с РП может влиять наличие сосудистого воспаления в связи с *атеросклерозом, а также диабет и прием ГК*.

Особенности захвата ФДГ при **атеросклерозе** известны и описаны (классическим является «лоскутное» поражение — patchy-pattern) и учтены в рекомендациях обществ ядерной медицины [47, 49]. Прогресс в этом аспекте может быть связан с выявлением разных функциональных профилей макрофагов сосудистой стенки при ишемической болезни сердца и ГКА [66].

Представляя атеросклероз аорты в группе ее воспалительных заболеваний, Общество кардиоваскулярных патологов и Европейская ассоциация кардиоваскулярных патологов в консенсусе 2015 г. подтверждают гораздо более частое выявление выраженного атеросклероза в брюшной аорте по сравнению с грудной: он обнаруживается в 80 и 10 % резецированных сегментов соответственно [20]. Общества ядерной медицины привлекают внимание к интерпретации захвата ФДГ именно *подвздошно-бедренным* артериальным сегментом — «излюбленной локализацией атеросклероза». При LVV на ПЭТ/КТ-сканах имеется типичная *гладкая линейная картина* поражения аорты, подключичных, сонных, позвоночных артерий, а при артериите Така-ясу — также и легочной артерии [42].

Прием ГК влияет на захват ФДГ и воспаленными тканями, и печени, являясь в исследованиях мешающим фактором. Окном возможностей по диагностике васкулита при РП в рекомендациях EANM/SNMMI/PIG/ASNC определен *3-дневный период ГК-терапии*. Есть вероятность «восстановления патологического захвата ФДГ и снижения частоты ложноотрицательных результатов» после кратковременной отмены ГК, которая возможна лишь при низком риске ишемических осложнений [42]. Данные о 5-дневном диагностическом окне метода ПЭТ/МРТ [7] требуют изучения, как и опция отмены ГК для проведения визуализирующих тестов при подозрении на LVV.

Частота развития **диабета** и бремя этого заболевания у лиц с РП/LVV, длительно получающих ГК, впервые определены в метаанализе L. Lai и соавт. [67]. Кумулятивные дозы ГК составили 5,6 и 8,2 г за 4,4 и 6,4 года их приема соответственно. В итоге заболеваемость диабетом у больных РП и ГКА оказалась выше, чем в сопоставимых по полу и возрасту здоровых популяциях: уровни кумулятивной заболеваемости составили 6 % при РП и 13 % при ГКА, рассчитанной ожидаемой заболеваемости — 4,8 % при РП и 7 % при ГКА. *Риск развития диабета de novo при ГКА оказался вдвое выше, чем при РП*. Важно отметить большой средний возраст участников (71,6 и 74,9 года при РП и ГКА соответственно), гетерогенность первичных доказательств, полученных в основном из Европы и за тот период, когда распространенность диабета была ниже, чем в настоящее время, а также прием разных препаратов ГК и недостаток данных о наличии других ФР развития диабета, включая средства для лечения АГ и атеросклероза. Опираясь на результаты метаанализа и тот факт, что риск развития диабета особенно высок на первом году ГК-терапии и «растет на 5 % с каждым принятым граммом преднизолона», L. Lai и соавт. предположили большую, чем ожидается, долю ГК-индуцированного диабета в структуре диабета *de novo* при ГКА. Указано на *невозможность различить эффект болезни и эффект лечения* [67]: поскольку системное воспаление индуцирует инсулинорезистентность, то и РП, и ГКА могут повышать риск развития диабета.

Как показано нами ранее [13], риск развития диабета у больных ГКА повышен, по оценкам разных авто-

ров, на 5–70 %. На фоне высокодозовой ГК-терапии он превышает риски развития всех других ее осложнений, будучи повышен в 3–8 раз.

Данные факты могут ограничить применение ФДГ-ПЭТ для *контроля активности васкулита* у лиц с РП, длительно получающих ГК, особенно в дозах > 30 мг/сут, страдающих диабетом или имеющих другие ФР его развития. Для этой цели тест еще не валидирован [29, 42], и прогресс может быть связан с использованием трейсеров ПЭТ, альтернативных ФДГ, что предложено при атеросклерозе [49].

Подготовку пациента к КТ(А) и получение изображений рекомендовано проводить в соответствии с руководством Американской коллегии радиологов, Североамериканского общества кардиоваскулярной визуализации, Общества интервенционной радиологии и Общества педиатрической радиологии (ACR/NASCI/SIR/SPR, 2016) [48]. Положение пациента лежа на спине с прижатыми к телу руками необходимо именно для выполнения ПЭТ/КТ (в других случаях руки подняты за голову, что у больных РП может быть затруднено). Сканированию подлежит вся аорта и ее ветви, включая сосуды шеи, рук, внутренних органов, почек, таза и бедер. Контрастное вещество (низко- или изоосмолярное, с содержанием йода 300–40 мг/мл) в количестве 80–150 мл следует вводить в антекубитальную вену со скоростью 3,0–5,0 мл/с. Оптимальная артериальная фаза сканирования предусматривает болюсное введение контрастного вещества, сканирование в краниокаудальном направлении, профилактику артефактов, связанных с движениями аорты, и синхронизацию с электрокардиографией (ЭКГ). По вопросам специфических аппаратных КТ-настроек предложено «обращаться за индивидуальными рекомендациями, поскольку параметры и протоколы могут отличаться у разных производителей и зависеть от типов камер» [42].

Отметим, что в 2011–2016 гг. ряд научных обществ [16, 44, 48, 68] рекомендовали применение мультиспиральной КТ (МСКТ), ЭКГ-синхронизацию, автоматизацию введения контрастного вещества, индивидуальное определение его дозы с учетом веса пациента, ИМТ и клиренса креатинина, а также реконструкцию КТ-сканов в срезах толщиной 1 мм, позволяющих получать 3D-изображения. *Целью КТ-ангиографии* определили «диагностику и установление локализации первичных васкулопатий, включая васкулиты, инфекции и дегенеративные болезни» [48].

В обсуждаемом руководстве EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) отмечена *польза применения КТ-ангиографии на разных этапах развития LVV*. При активном васкулите она позволяет оценить просветы сосудов и выявить острые осложнения критических стенозов, в хронической стадии болезни является альтернативой МРТ по выявлению аневризм и полезна при планировании перкутанных и хирургических вмешательств. В отсутствие атеросклероза диагностика LVV с помощью КТ-ангиографии не вызывает затруднений: дистрактором васкулита является утолщение стенки по всей

окружности, тогда как атеросклеротические бляшки выглядят более фокусно. При этом доказательная база применения ПЭТ/КТ с контрастным усилением остается слабой [42].

Характерный *КТ-ангиографический признак аортита* определен С. Agard и соавт., S. Prieto-González и соавт. — это циркулярное утолщение стенки аорты до 2–3 мм с адвентициальным и периадвентициальным контрастным усилением [12, 26, 69, 70]. Предполагается *связь степени контрастного усиления с активностью воспаления стенки аорты*, поскольку в исследованиях наблюдали ослабление его выраженности в ходе ГК-терапии у больных ГКА; утолщение стенки аорты при этом сохранялось [71].

В обсуждаемом руководстве предложено такое *определение понятий*, касающихся LVV: толщина стенки аорты 2–2,9 мм — незначительное увеличение, 3–3,9 мм — умеренное, ≥ 4 мм — значительное [42]. Именно толщина > 4 мм указана в консенсусе Общества кардиоваскулярных патологов и Европейской ассоциации кардиоваскулярных патологов как один из критериев воспалительной атеросклеротической аневризмы [20].

Как видим из табл. 4, и ФДГ-ПЭТ, и КТ-ангиография признаны EANM/SNMMI/PIG/ASNC ценными для выявления LVV (класс доказательств 2). Эффективность применения с этой целью ФДГ-ПЭТ/КТ(А) названа *«неопределенной, несмотря на пользу КТ-ангиографии»* [42]: тогда как захват ФДГ усилен и при васкулите, и при атеросклерозе, МСКТ-ангиография информативна в отношении локализации, распространенности и стадии патологического процесса, позволяет выявлять неотложные состояния уже при первом исследовании, контролировать развитие аневризм и диссекций аорты. Это важно отметить с учетом того, что воспаление — не единственный фактор, определяющий прогрессирование типичных для ГКА дилатаций сосудов.

Интерпретация результатов ФДГ-ПЭТ/КТ. В качестве *унифицированных, воспроизводимых и легких в использовании критериев васкулита* при РП и ГКА в обсуждаемом руководстве названы оценка по визуальной шкале (ВШ), паттерн и степень захвата ФДГ, общий сосудистый счет (TVS), полуколичественные характеристики, стандартизированный показатель захвата (SUV), отношение захвата ФДГ стенкой сосуда к захвату ФДГ печенью, легкими, кровью. Меньше критериев предложено для артериита Такаясу: оценка по ВШ, полуколичественные оценки, степень захвата, SUV, отношение захвата ФДГ стенкой сосуда к захвату ФДГ кровью [42].

Доказательства, полученные за последние 15 лет, поддержали использование *ВШ с градацией от 0 до 3 баллов, сравнивающей сосудистый захват ФДГ с печеночным*: 0 — нет захвата (т.е. \leq захвата средостением), 1 — низкий ($<$ захвата печенью), 2 — средний (= захвату печенью), 3 — высокий ($>$ захвата печенью); при уровне 2 тест считают возможно позитивным, при уровне 3 — позитивным на наличие активного LVV [12, 42, 72, 73]. Оценка сосудистого воспаления по этому

параметру является общепринятой. Кроме того, доказательствами класса II-B поддержан такой ориентир, как нормализация захвата ФДГ до фоновой активности пула венозной крови (табл. 4).

Параметр TVS определяют как негативный (0 баллов) или позитивный по семи сегментам (грудная и брюшная аорта, подключичные, подмышечные, сонные, подвздошные и бедренные артерии), применяя полуколичественную оценку захвата (1 балл — минимальный захват, 2 — отчетливо повышенный, 3 — очень заметный). Расчет TVS возможен и по шкале от 0 до 21 балла, где 0 соответствует отсутствию захвата ФДГ во всех семи сосудистых сегментах, 21 — максимальному (по 3 балла) захвату в каждом из них [42]. Отметим, что в 2020 г. D. Malik и соавт. выявили сильную корреляцию между показателями TVS и скорости оседания эритроцитов у больных РП с васкулитом, подтвержденным ПЭТ. У обследованных 106 пациентов захват ФДГ отмечали в среднем в $13,18 \pm 3,40$ сосудистого сегмента (от 3 до 19), причем наиболее сильный (по показателям SUVmax) — в грудной аорте, брюшной аорте и подключичных артериях [56].

Учитывая частое сочетание РП и LVV, визуальную оценку сосудистого захвата и расчет TVS *рекомендовано дополнять описанием типичного паттерна захвата ФДГ структурами опорно-двигательного аппарата* — синовиальными оболочками плечевого, тазобедренного и коленного суставов, сухожилиями надостной мышцы и двуглавой мышцы плеча, сумок (субакромиально-поддельтовидной, седалищной и вертельной), а также межкостистыми пространствами шейного и поясничного отделов позвоночника [42]. Захват оценивают по шкале от 0 до 3 баллов [57, 74].

Стандартизированные критерии интерпретации результатов применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП, предложенные EANM/SNMMI/PIG/ASNC для использования в клинической практике и клинических исследованиях, приведены в табл. 5.

Интересно отметить, что применение параметров SUV и TBR (*target-to-background ratio* — отношение сосудистого захвата ФДГ к захвату печенью или кровью) для первичной диагностики LVV в клинической практике не было рекомендовано (см. табл. 5), но допускалась возможность их использования для оценки эффективности лечения и выявления рецидивов [42, 75]. Позже J.S. Rosenblum и соавт. установили наибольшую информативность в отношении наличия васкулита показателей TBR, определенных через 2 ч после введения ФДГ [65]. Эти данные также важны для оценки аналитических параметров ПЭТ и стандартизации протокола исследования при РП и LVV.

Параметр *target-to-blood pool ratio* (отношение захвата ФДГ стенкой сосуда к захвату кровью) также предложено использовать только в исследованиях [42] — на основании рекомендации EANM применять его для оценки воспаления сосудистой стенки при атеросклерозе [47] и результатов ряда исследований при ГКА [76, 77].

Как указано выше, для оценки выраженности артериита можно учитывать нормализацию захвата ФДГ

стенкой артерии по сравнению с содержанием этого маркера в полых венах [77], но все же чаще принято оценивать воспаление при сравнении с захватом ФДГ печени, используя параметр *target-to-liver ratio* [12, 72, 77]. На активность захвата ФДГ циркулирующей кровью влияет ряд факторов, включая содержание клеток, уровень гликемии и клиренса креатинина [78–80], и сумма их эффектов может сказываться на результатах клинических исследований.

Повторные тесты ПЭТ/КТ и полуколичественные оценки их результатов рекомендовано проводить в соответствии с тем же протоколом, что и первичные. Для оценки ответа на лечение необходимо сравнение со сканами, полученными до начала терапии. При выявлении даже слабого захвата ФДГ в исходно пораженном сегменте его предложено рассматривать как остаточное воспаление [42].

В целом в обсуждаемых рекомендациях отмечена высокая диагностическая точность ПЭТ и ПЭТ/КТ для выявления LVV [42]. Она подтверждена в метаанализах Y.H. Lee и соавт. [81] и M. Soussan и соавт. [73] и оказалась большей при ГКА, чем при артериите Такаясу. Это связывают с менее длительным приемом ГК к моменту проведения исследований при заболевании пожилых людей. По результатам исследований [51, 72, 82, 83] чувствительность данного гибридного теста со-

ставляет от 64 до 92,3 %, специфичность — от 76,5 до 100 %. Указанные различия обусловлены применением разных критериев для диагностики васкулитов и РП, отсутствием четких ПЭТ-критериев LVV, гетерогенностью групп, редкостью сравнения теста с золотым стандартом и влиянием высоких доз ГК, которые срочно назначаются при подозрении на ГКА [12, 42].

Именно *подтверждение наличия аортита при РП* названо наиболее трудной диагностической задачей, а захват радиофармпрепарата (т.е. ПЭТ-тест) — обычно единственной модальностью, позволяющей выявить воспаление крупных сосудов.

Подчеркнем, что эффективность ПЭТ/КТ-ангиографии остается неопределенной [42].

Мониторинг эффектов ГК- и иммуносупрессивной терапии с помощью ПЭТ/КТ. Результаты исследований, посвященных ПЭТ-контролю лечения LVV, противоречивы и получены в малых гетерогенных когортах. В обсуждаемом руководстве упомянуто одно проспективное исследование контроля ГК-терапии и одно — метотрексата (оба при ГКА), а также указано на отсутствие исследований ПЭТ-контроля эффектов средств биологической терапии, включая тоцилизумаб при ГКА [42]. Наблюдаемое при ГКА длительное сохранение лимфоцитарной инфильтрации в биоптатах височных артерий (до года от начала приема высоких

Таблица 5. Критерии интерпретации результатов применения позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой в сочетании с компьютерной томографией-ангиографией при васкулитах крупных сосудов (по [42])

Критерий	Описание
Для клинической практики	
Визуальная оценка LVV (ГКА и артериита Такаясу)	Уровень 0: сосудистого захвата ФДГ нет (\leq захвата средостением) Уровень 1: сосудистый захват < печеночного Уровень 2: сосудистый захват = печеночному; ПЭТ-тест, возможно, позитивный Уровень 3: сосудистый захват > печеночного; ПЭТ-тест позитивный
Визуальная оценка РП (только для ГКА)	Уровень 0: захвата ФДГ нет Уровень 1: захват < печеночного Уровень 2: захват = печеночному Уровень 3: захват > печеночного <i>Повышенная метаболическая активность:</i> плечевого и тазового пояса; сумок и капсулы коленного сустава; межостистых пространств шейного и поясничного отделов позвоночника; седалищной и вертельной сумок
ПЭТ/КТ(А)	Толщина сосудистой стенки (мм) Контрастное усиление Наличие стенозов/аневризм
Только для исследований	
Полуколичественный анализ ПЭТ	С использованием критериев EANM для SUV [44]
Мишень	Среднее SUV _{max} артерий интересующих сосудистых сегментов
Пул крови	Среднее SUV _{max} нескольких интересующих венозных сегментов
Печень	SUV _{max} печени, предпочтительно правой доли
Соотношение захватов ФДГ мишенью и «фоном» (<i>target-to-background ratio</i> , TBR)	Среднее SUV _{max} артерий/среднее SUV вен
	Среднее SUV _{max} артерий/SUV _{max} печени
Сосудистые сегменты	Сонные, подключичные, подмышечные, позвоночные артерии, восходящая аорта, дуга аорты, легочные артерии, нисходящая аорта, брюшная аорта
Суставы	Плечевой и тазовый пояс, коленные суставы, шейный и поясничный отделы позвоночника, вертельные и седалищные сумки

доз ГК) [12] переключается с выявлением повышенного сосудистого захвата ФДГ спустя 6 месяцев — в срок, когда его не считают проявлением васкулита. *Что касается РП*, то ПЭТ-контроль васкулита при ней не изучен; неизвестен и период времени после окончания ГК-терапии, оптимальный для подтверждения ее эффективности. В связи с этим эксперты рекомендуют изучать возможности метода *ФДГ-ПЭТ/МРТ* [42], преимуществом которого является меньшая лучевая нагрузка [62].

Перспективы **дальнейших исследований визуализирующей диагностики LVV и РП** изложены в заключительной части рекомендаций EANM/SNMMI/PIG/ASNC.

С *клинической точки зрения* предложено: определить показания и частоту применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) для диагностики и мониторинга РП и LVV; включить параметры визуализирующих тестов в критерии диагностики этих болезней; разработать клинические рекомендации по применению ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП (на основе новых рандомизированных исследований и имеющейся разработки по злокачественным опухолям [44]); продолжить изучение влияния ГК на захват ФДГ и достичь консенсуса по как можно более раннему применению ПЭТ до начала ГК-терапии; изучать условия, при которых у больных LVV возможно поражение миокарда, включая повышение кардиоваскулярного риска в связи с ГК-терапией васкулита.

Наряду с доказательным подходом к ведению РП и LVV нужно разрабатывать **терагностику** — т.е. определить диагностический тест, помогающий идентифицировать среди лиц с конкретной нозологией подгруппы пациентов, наиболее подверженных проявлениям позитивного или негативного эффекта терапии. Трейсером ПЭТ может быть меченный радиоизотопом тоцилизумаб [42] — в случае ГКА, но не РП [13, 38–41].

В организационном плане необходимо «повсеместное возмещение затрат на проведение ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП» и развитие онлайн-тренингов по интерпретации результатов визуализирующих тестов [42].

Методологические аспекты подразумевают стандартизацию оценок результатов ФДГ-ПЭТ/КТ(А) при LVV и РП (что особенно важно для объединения данных из разных медицинских центров); определение эффективности ФДГ-ПЭТ и КТ как отдельных и гибридных стандартизированных тестов при этих заболеваниях. Необходимо точно определить понятия, касающиеся LVV, и достичь консенсуса по их количественным оценкам. Следует изучить влияние длительной (90–120 мин) экспозиции ФДГ и модификации теста ФДГ-ПЭТ/КТ (такой как dual-time-point imaging, DTPI) на качество сканов у больных с почечной недостаточностью. Остается актуальной разработка новых методик визуализации и реконструкции черепа, позволяющих лучше описывать височные артерии и различать субтипы ГКА [42]. В связи с этим интересны результаты, показавшие возможности применения ФДГ-ПЭТ/КТ для диагностики опухолей и васкулитов головы и шеи, включая краниальный ГКА в исследовании GAP [79–81].

К *техническим задачам* отнесены: оптимизация применения гибридных визуализирующих методов для мониторинга остаточных изменений сосудистой стенки при LVV; оптимизация применения МСКТ и компьютерных технологий для различения LVV и воспаления при атеросклерозе; разработка новых мультимодальных систем камер ПЭТ/МРТ для улучшения визуализации черепа; использование в качестве трейсеров ПЭТ радиоизотопов, тропных к белкам и клеткам, вовлеченным в патогенез РП и LVV [42].

Заключение

Улучшение диагностики васкулита при РП, как и в целом патологии аорты и ревматических болезней пожилых — актуальная задача медицинской науки и практики, решению которой посвящено множество исследований и ряд рекомендаций. Выявление воспаления и дегенеративных изменений стенки аорты до развития осложнений возможно лишь с помощью визуализирующих исследований. В их применении нуждается значительная часть больных РП. При этом клиническая оценка остается важной частью диагностического процесса, а клиничко-анамнестический метод — основным для дифференциации РП с опухолями и ревматическими болезнями с поздним дебютом. При обследовании пациентов следует измерять АД билатерально, проводить аускультацию сердца и сосудов, оценку сосудистого статуса магистральных артерий. Клиническое подозрение на LVV должно возникать и сопровождаться визуализирующим обследованием при выявлении асимметрии АД и пульса на конечностях, диастолического шума на аортальной регургитации, сосудистых шумов, а также персистенции РП, воспалительной дорсалгии, тазовой боли и боли в нижних конечностях.

При всем разнообразии визуализирующих тестов оптимального среди них нет, и ни один не валидирован для мониторинга течения и терапии РП и LVV. В 2020 г. именно ФДГ-ПЭТ/КТ одобрена двумя ассоциациями клиницистов — Итальянским обществом ревматологов и Европейской федерацией головной боли. Контент-анализ рекомендаций обществ ядерной медицины EANM/SNMMI/PIG/ASNC (2018) показал поддержку применения ФДГ-ПЭТ/КТ(А) для диагностики поражения экстракраниальных сосудов при РП, несмотря на слабость доказательной базы. Обоснована польза ПЭТ и ПЭТ/КТ для выявления LVV. Точность ПЭТ и МСКТ-ангиографии как отдельных тестов лучше доказана, но гибридный тест является более информативным.

Новые исследования нужны для усовершенствования процедуры и повышения ценности теста для первичной диагностики васкулита, выявления рецидивов и контроля терапии. Требуется уточнения стандарт времени экспозиции ФДГ. В клинической практике и исследованиях следует учитывать факторы, влияющие на результаты теста и их интерпретацию, — атеросклероз, диабет, возраст, индекс массы тела, уровни гликемии и маркеров острой фазы.

Для клинической практики и исследований EANM/SNMMI/PIG/ASNC рекомендуют разные критерии оценки результатов ФДГ-ПЭТ/КТ(А). Наряду с визуальными качественными методами предложено применять полуколичественные, такие как сравнение захвата ФДГ артериальными сегментами с захватом печенью или кровью. Для их валидации необходимы крупные проспективные исследования.

Кроме стандартизации оценок результатов ФДГ-ПЭТ/КТ(А), необходимы консенсус по как можно более раннему выполнению теста до начала ГК-терапии, обеспечение реимбурсации, внедрение новых методик визуализации сосудов черепа и подходов к снижению лучевой нагрузки. В перспективе стандартизированное ведение РП и васкулитов дополнит терагностика.

Мультидисциплинарный подход к выявлению LVM как причины болевых синдромов у пожилых отражают рекомендации ЕНФ (2020), разработанные для неврологов. Факторами, ограничивающими применение ФДГ-ПЭТ, в них названы высокая стоимость и лучевая нагрузка, низкая доступность и отсутствие стандартизации [31].

Говоря о лучевой нагрузке, отметим неприменимость понятия эффективной дозы для оценки популяционных рисков в эпидемиологических исследованиях. Как пишут М. Salvatore и соавт. (2019), в клинической практике снижение лучевой нагрузки должно достигаться как при подготовке, так и при проведении визуализирующих тестов (в т.ч. ПЭТ/КТ) и включать выбор радиофармпрепарата, индивидуальное определение дозы облучения, соблюдение референтных диагностических уровней и правил подготовки к исследованию, использование соответствующих протоколов КТ и параметров экспозиции, адаптацию новых технических устройств к новым алгоритмам реконструкции [87].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке статьи. Авторы не получали от отдельных лиц и организаций финансовой поддержки исследования, гонораров и других форм вознаграждения.

Информация о вкладе каждого автора: Пузанова О.Г. — изучение статуса проблемы, поиск и обработка источников литературы, написание текста; Лызигов А.А. — коррекция текста с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка текста к печати.

Список литературы

1. Bunchuk N.V. Revmaticheskije zabolvaniya pozhilyih (Izbrannyie) [Rheumatic diseases of the elderly (Selected)]. Moscow: MEDpress-inform, 2010. 272 p. (in Russian).
2. Mansalis K. Myalgias and Myopathies: Polymyalgia rheumatica and Giant Cell Arteritis. *FP Essent.* 2016. 440. 16-22. PMID: 26734832.
3. Pioro M.H. Primary Care Vasculitis: Polymyalgia rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Prim. Care.* 2018. 45 (2). 305-323. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.007.
4. Matteson E.L., Buttgerit F., Dejaco C., Dasgupta B. Glucocorticoids for Management of Polymyalgia Rheuma-

tica and Giant Cell Arteritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2016. 42 (1). 75-90. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.009.

5. Hellmich B. Management of polymyalgia rheumatica and large vessel vasculitis. *Internist.* 2016. 57 (11). 1069-1078. doi: 10.1007/s00108-016-0131-x. (in German).

6. Hamrin B., Jonsson N., Hellstein S. «Polymyalgia arteritica». Further clinical and histopathological studies with a report of six autopsy cases. *Ann. Rheum. Dis.* 1968. 27. 397-405. doi: 10.1136/ard.27.5.397. Available from: <https://ard.bmj.com/content/annrhumdis/27/5/397.full.pdf>. Accessed: 07.11.2020.

7. Cimmino M.A., Camellino D. Large vessel vasculitis: which imaging method? *Swiss Med. Wkly.* 2017. 147. w14405. doi: 10.4414/sm.w.2017.14405.

8. Smiyan S.I., Holovach I.Yu., Komorovsky R.R., Kmetiuk Ya.V., Ashykhmin A.V. Role of PET/CT in the diagnosis of large vessel vasculitis in a patient with systemic inflammatory response syndrome. *Eur. J. Rheumatol.* 2014. 1 (4). 174-175. doi: 10.5152/eurjrheumatol.2014.140078.

9. Camellino D., Cimmino M.A. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology.* 2012. 51 (1). 77-86. doi: 10.1093/rheumatology/keq450.

10. Liozon E., de Boysson H., Dalmay F. et al. Development of Giant Cell Arteritis after Treating Polymyalgia or Peripheral Arthritis: a Retrospective Case-control study. *J. Rheumatol.* 2018. 45 (5). 678-685. doi: 10.3899/j.rheum.170455.

11. Lensen K.D., Voskuyl A.E., Comans E.F., van der Laken C.J., Smulders Y.M. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review. *Neth. J. Med.* 2016. 74 (5). 182-192. PMID: 27323671.

12. Netiazhenko V.Z., Puzanova O.G. Gigantokletochnyj arteriit: epidemiologija, diagnostika, prognoz [Giant cell arteritis: epidemiology, diagnosis, prognosis]. *Pain Joints Spine.* 2019. 9 (2). 90-107. doi: 10.22141/2224-1507.9.2.2019.172121. (in Russian).

13. Lyzиков A.N., Puzanova O.G., Lyzиков A.A. Gigantokletochnyj arteriit: dokazannye i diskussionnye aspekty lechenija [Giant cell arteritis: proven and debatable aspects of treatment]. *Pain Joints Spine.* 2020. 1. 17-38. doi: 10.22141/2224-1507.10.1.2020.199720. (in Russian).

14. Niinimäki E., Kajander H., Paavonen T., Sioris T., Mennander A. Aiming at One-Stage Corrective Surgery for Extended Thoracic Aortic Dilation. *Int. J. Angiol.* 2014. 23. 101-106. doi: 10.1055/s-0034-1370887.

15. Sato O., Takagi A., Miyata T., Takayama Y. Aortic aneurysm in patients with autoimmune disorders treated with corticosteroids. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1995. 10. 366-369. Available from: [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(05\)80059-0/pdf](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(05)80059-0/pdf). Accessed: 08.11.2020.

16. Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2014. 35 (41). 2873-2926. doi: 10.1093/eurheart/ehu281.

17. Kuznechevskii F.V., Osipov A.Kh., Yevsikov E.M., Abramov I.S., Otarova S.M. Rasprostranyonnost' i priroda anevrizm i rasslojenij aorty po dannym analiza posledovatel'nyh patologoanatomicheskikh vskrytij v teche-

nije desyati let v GKB № 15 im. O.M. Filatova [Prevalence and nature of aortic aneurysms and dissections according to sequential postmortem autopsies over ten years at the Filatov city clinical hospital]. *Russ. Cardiol. J.* 2004. 6 (50). 5-13. Available from: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/download/2307/1961>. Accessed: 07.11.2020. (in Russian).

18. Robson J.C., Kiran A., Maskell J. et al. The relative risk of aortic aneurysm in patient with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. 74 (1). 129-135. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204113.

19. National Institute for Health and Care Excellence. Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management. 2020. 49. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng156/recourses/abdominal-aortic-aneurysm-diagnosis-and-management-pdf-66141843642565>. Accessed: 07.11.2020.

20. Stone J.R., Bruneval P., Angelini A. et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc. Pathol.* 2015. 24 (5). 267-278. doi: 10.1016/j.carpath.2015.05.001.

21. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for abdominal aortic aneurysm in primary care. *CMAJ.* 2017. 189. E1137-1145. doi: 10.1503/cmaj.170118.

22. Kuzmik G.A., Sang A.X., Elefteriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2012. 56. 565-571. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.053.

23. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Gutor S.S. et al. Morfologicheskoye sostoyaniye arterial'noy stenki pri anevrizme voskhodyashchey aorty [Morphological state of the aortic wall in ascending aortic aneurysm]. *Clin. Experiment Surg. Petrovsky J.* 2018. 6 (4). 43-48. (in Russian).

24. Lariviere D., Benali K., Coustet B. et al. Positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of giant cell arteritis. A real-life prospective study. *Medicine.* 2016. 95 (30). e4146. doi: 10.1097/MD.00000000000004146.

25. Saeyeldin A.A., Velasques C.A., Mahmood S.U.B. et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the «silent killer» secrets. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019. 67 (1). 1-11. doi: 10.1007/s11748-017-0874-x.

26. 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.

27. Löffler C., Hoffend J., Bemck U., Krämer B.K., Bergner R. The value of ultrasound in diagnosing large vessel vasculitis compared to FDG-PET/CT: a retrospective study. *Clin. Rheumatol.* 2017. 36 (9). 2070-2086. doi: 10.1007/s10067-017-3669-7.

28. Quinn K.A., Grayson P.C. The role of vascular imaging to advance clinical care and research in large-vessel vasculitis. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* 2019. 5 (1). 20-35. doi: 10.1007/s40674-019-00114-0.

29. Villiger P.M. Large vessel vasculitis. Giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Z. Rheumatol.* 2017. 76. 509-523. doi: 10.1007/s00393-017-0331-3. (in German).

30. Nielsen B.D., Gormsen L.C., Hansen I.T., Keller K.K., Therkildsen P., Hauge E.M. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18-F-FDG uptake in large vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018. 45 (7). 1119-1128. doi: 10.1007/s00259-018-4021-4.

31. Mollan S.P., Paermeleire K., Versijpt J., Luqmani R., Sinclair A.J. European Headache Federation recommendations for neurologists managing giant cell arteritis. *J. Headache Pain.* 2020. 21. 28. doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01093-7>.

32. 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.

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

34. 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.

35. Dasgupta B., Borg F.A., Hassan N. et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2010. 49. 1594-1597. doi: 10.1093/rheumatology/keq039a.

36. Bienvenu B., Ly K.H., Lambert M. et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev. Med. Intern.* 2016. 37 (3). 154-165. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.015.

37. Mackie S.L., Dejaco C., Appenzeller S. et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2020. 0. 1-23. doi: 10.1093/rheumatology/kez672.

38. Buttgereit F., Brabant T., Dinges H. et al. S3 guideline on treatment of polymyalgia rheumatica: evidence based guideline of the German Society of Rheumatology (DGRh), the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation (ÖGR) and the Swiss Society of Rheumatology (SGR) and participating medical scientific specialist societies and other organizations. *Z. Rheumatol.* 2018. 5. doi: 10.1007/s00393-018-0476-8. (in German).

39. 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.

40. Schirmer J.H., Aries P.M., Balzer K. et al. S2k Guideline on the management of large vessel vasculitis (Guideline report). Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-007m_S2k_Management_Großgefäßvaskulitiden_2020-08.pdf. Accessed: 14.10.2020. (in German).

41. Puzanova O.G., Moshkovska Yu.O., Sobol V.O. Revmaticheskaja polimialgija: ob'edinyaja usilija jevropejskich revmatologicheskich obshchestv [Polymyalgia rheumatica: concerted efforts of the European rheumatological societies]. *Pain Joints Spine*. 2020. 3. 118-126. doi: 10.22141/2224-1507.10.3.2020.212033. (in Russian).
42. Slart RHJA, 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: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3973-8>.
43. Jamar F., Buscombe J., Chiti A. et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J. Nucl. Med.* 2013. 54 (4). 647-658. doi: 10.2967/jnumed.112.112524.
44. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J. et al.; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG-PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. 42 (2). 328-354. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x.
45. Dorbala S., Di Carli M.F., Delbeke D. et al. SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. *J. Nucl. Med.* 2013. 54 (8). 1485-1507. doi: 10.2967/jnumed.112.105155.
46. Chareonthaitawee P., Beanlands R.S., Chen W. et al.; NAME OF COLLAB GROUP. Joint SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of 18F-FDG-PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring. *J. Nucl. Cardiol.* 2017. 58 (8). 1341-1353. doi: 10.2967/jnumed.117196287.
47. Bucerius J., Hyafil F., Verberne H.J. et al.; Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016. 43 (4). 780-792. doi: 10.1007/s00259-015-3259-3.
48. American College of Radiology, North American Society for Cardiovascular Imaging, Society of Interventional Radiology, Society for Pediatric Radiology. ACR-NASCI-SIR-SPR practice parameter for the performance and interpretation of body computed tomography angiography (CTA). Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Body-CTA.pdf?la=en>. Accessed: 25.10.2020.
49. Hyafil F., Vigne J. Nuclear Imaging. Focus on Vascular Probes. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc. Biol.* 2019. 39. 1369-1378. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312586>.
50. Ernst D., Baerlecken N.T., Schmidt R.E., Witte T. Large vessel vasculitis and spondyloarthritis: coincidence or associated disease? *Scand. J. Rheumatol.* 2012. 43 (3). 246-248. doi: 10.3109/03009742.2013.850737.
51. Yamashita H., Kubota K., Takahashi Y. et al. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod. Rheumatol.* 2012. 22 (5). 705-711. doi: 10.1007/s10165-011-0581-x.
52. Kubota K., Yamashita H., Mimori A. Clinical Value of FDG-PET/CT for the Evaluation of Rheumatic Diseases: Rheumatoid Arthritis, Polymyalgia Rheumatica, and Relapsing Polychondritis. *Semin. Nucl. Med.* 2017. 47 (4). 408-424. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.02.005.
53. Yuge S., Nakatani K., Yoshino K., Koyama T. Diagnosing polymyalgia rheumatica on ¹⁸F-FDG-PET/CT: typical uptake patterns. *Ann. Nucl. Med.* 2018. 32 (8). 573-577. doi: 10.1007/s12149-018-1269-5.
54. Bakos A., Besenyi Z., Sipka G., Urbán S., Hemelein R., Kovács L., Pávics L. ¹⁸F-FDG-PET/CT in the evaluation and differential diagnosis of active large-vessel vasculitis. A prospective study. *Orv. Hetil.* 2020. 161 (20). 829-838. doi: 10.1556/650.2020.31710. (in Hungarian).
55. Cimmino M.A., Camellino D., Paparo F. et al. High frequency of capsular knee involvement in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis patient studied by positron emission tomography. *Rheumatology*. 2013. 52. 1865-1872. doi: 10.1093/rheumatology/ket229.
56. Malik D., Verma R., Gupta V. et al. Semiquantitative interpretation criteria fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in large-vessel vasculitis: pattern recognition and correlation with polymyalgia rheumatica. *Indian. J. Nucl. Med.* 2020. 35 (1). 6-12. doi: 10.4301/ijnm.IJNM_136_19.
57. Lavado-Pérez C., Martínez-Rodríguez I., Martínez-Amador N. et al. (18)F-FDG-PET/CT for the detection of large vessel vasculitis in patients with polymyalgia rheumatica. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol.* 2015. 34 (5). 275-281. doi: 10.1016/j.remnm.2015.05.011.
58. Rehak Z., Vasina J., Nemeč P. et al. Various forms of (18)F-FDG-PET/CT and PET/CT findings in patients with polymyalgia rheumatica. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015. 159 (4). 629-636. doi: 10.5507/bp.2015.026.
59. Einspieler I., Thürmel K., Pyka T. et al. Imaging large vessel vasculitis with fully integrated PET/MRI: a pilot study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. 42 (7). 1012-1024. doi: 10.1007/s00259-015-3007-8.
60. De B.H., Dumont A., Liozon E., Lambert M. et al. Giant-cell arteritis: concordance study between aortic CT angiography and FDG-PET/CT in detection of large-vessel involvement. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017. 4 (13). 2274-2279. doi: 10.1007/s00259-017-3774-5.
61. Einspieler I., Thürmel K., Eiber M. Fully integrated whole-body [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in therapy monitoring of giant cell arteritis. *Eur. Heart J.* 2016. 37 (6). 576. doi: 10.1093/eurheartj/ehv607.
62. Prieto-Peña D., Martínez-Rodríguez I., Loricera J. et al. Predictors of positive 18F-FDG-PET/CT-scan for large vessel vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019. 48. 720-727. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.007>.
63. Bucerius J., Mani V., Moncrieff C. et al. Optimising 18F-FDG-PET/CT imaging of vessel wall inflammation: the impact of 18F-FDG circulation time, injected dose, and

- fasting blood glucose level. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. 41 (2). 369-383. doi: 10.1007/s00259-013-2569-6.
64. Huet P., Burg S., Le G.D., Hyafil F., Buvat I. Variability and uncertainty of 18F-FDG-PET imaging protocols for assessing inflammation in atherosclerosis: suggestions for improvement. *J. Nucl. Med.* 2015. 56 (4). 552-559. doi: 10.2967/jnumed.114.142596.
65. Rosenblum J.S., Quinn K.A., Rimland C.A., Mehta N.N., Ahlman M.A., Grayson P.C. Clinical factors associated with time-specific distribution of 18F-fluorodeoxyglucose in large-vessel vasculitis. *Sci Rep.* 2019. 9 (1). 15180. doi: 10.1038/s41598-019-51800-x.
66. Watanabe R., Hilhorst M., Zhang H. et al. Glucose metabolism controls disease-specific signatures of macrophage effector functions. *JCI Insight*. 2018. 3 (20). e123047 doi: <http://doi.org/10.1172/jci.insight.123047>.
67. Lai L.Y.H., Harris E., West R.M., Mackie S.L. Association between glucocorticoids therapy and incidence of diabetes mellitus in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2018. 4. e000521. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000521.
68. Halliburton S.S., Abbara S., Chen M.Y. et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2011. 5. 198-224. doi: 10.1016/j.jcct.2011.06.001.
69. Agard C., Barrier J.H., Dupas B. et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: a case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis Rheum.* 2008. 59 (5). 670-676. doi: 10.1002/art.23577.
70. Prieto-González S., Arguis P., Garsia-Martinez A. et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. 71 (7). 1170-1176. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200865.
71. Prieto-González S., Garsia-Martinez A., Tavera-Bahillo I. et al. Effect of glucocorticoid treatment on computer tomography angiography detected large vessel inflammation in giant cell arteritis. A prospective, longitudinal study. *Medicine*. 2015. 94 (5): e486. doi: 10.1097/MD.0000000000000486.
72. Lensen K.D., Comans E.F., Voskuyl A.E. et al. Large vessel vasculitis: interobserver and diagnostic accuracy of 18-FDG-PET/CT. *Biomed. Res. Int.* 2015. 2015. 914692. doi: 10.1155/2015/914692.
73. Soussan M., Nicolas P., Schramm C. et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine*. 2015. 94. e622. doi: 10.1097/MD.0000000000000622.
74. Rehak Z., Szturz P. Comment on: FDG-PET in the early diagnosis of large-vessel vasculitis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. 41 (3). 579-580. doi: 10.1007/s00259-013-2662-x.
75. Lehmann P., Buchtala S., Achajew N. et al. 18-FDG-PET as a diagnostic procedure in large vessel vasculitis — a controlled blinded re-examination of routine CT scans. *Clin. Rheumatol.* 2011. 30. 37-42. doi: 10.1007/s10067-010-1598-9.
76. Besson F.L., de Boysson H., Parienti J.J., Bouvard G., Bienvenu B., Agostini D. Towards an optimal semiquantitative approach in giant cell arteritis: an (18)F-FDG-PET/CT case-control study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. 41 (1). 155-166. doi: 10.1007/s00259-013-2545-1.
77. Stellingwerff M.D., Brouwer E., Lensen K.J. et al. Different Scoring Methods of FDG PET/CT in Giant Cell Arteritis: Need for Standardization. *Medicine*. 2015. 94 (37). e1542. doi: 10.1097/MD.0000000000001542.
78. Bai B., Bading J., Conti P.S. Tumor quantification in clinical positron tomography. *Theranostics*. 2013. 3 (10). 787-801. doi: 10.7150/thno.5629.
79. Gholami S., Salavati A., Houshmand S., Werner T.J., Alavi A. Assessment of atherosclerosis in large vessel walls: A comprehensive review of FDG-PET/CT image acquisition protocols and methods for uptake quantification. *J. Nucl. Cardiol.* 2015. 22 (3). 468-479. doi: 10.1007/s12350-015-0069-8.
80. Lensen K.D., van Sijl A.M., Voskuyl A.E. et al. Variability in quantitative analysis of atherosclerotic plaque inflammation using 18-FDG-PET/CT. *PLoS One*. 2017. 12 (8). e0181847. doi: 10.1371/journal.pone.0181847.
81. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG-PET or PET/CT for large vessel vasculitis: a meta-analysis. *Z. Rheumatol.* 2016. 75 (9). 924-931. doi: 10.1007/s00393-015-1674-2. (in German).
82. Moosig F., Czech N., Mehl C. et al. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Ann. Rheum. Dis.* 2004. 63 (7). 870-873. doi: 10.1136/ard.2003.011692.
83. Castellani M., Vadrucchi M., Florimonte L., Caronni M., Benti R., Bonara P. 18-FDG uptake in main arterial branches of patients with large vessel vasculitis: visual and semiquantitative analysis. *Ann. Nucl. Med.* 2016. 30. 409-420. doi: 10.1007/s12149-016-1075-x.
84. Kitajima K., Suenaga Y., Sugimura K. Present and future role of FDG-PET/CT imaging in the management of head and neck carcinoma. *Jpn. J. Radiol.* 2015. 33 (12). 776-789. doi: 10.1007/s11604-015-0495-1.
85. Nielsen B.D., Hansen I.T., Kramer S. et al. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: a case-control study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019. 46 (1). 184-193. doi: 10.1007/s00259-018-4106-0.
86. Sammel A.M., Hsiao E., Schembri G. et al. Diagnostic accuracy of PET/CT scan of the head, neck and chest for Giant cell arteritis: the double blind Giant cell arteritis and PET scan (GAPS) study. *Arthritis Rheumatol.* 2019. 71 (8). 1319-1328. doi: 10.1002/art.40864.
87. Salvatori M., Rizzo A., Rovera G., Indovina L., Schillaci O. Radiation dose in nuclear medicine: the hybrid imaging. *Radiol. Med.* 2019. 124 (8). 768-776. doi: 10.1007/s11547-019-00989-y.

Получено/Received 15.01.2021

Рецензировано/Revised 08.02.2021

Принято в печать/Accepted 17.02.2021 ■

Information about authors

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

Alexei A. Lyzikov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases 1 with a Course of Cardiovascular Surgery; Educational Institution «Gomel State Medical University»; Gomel, Republic of Belarus; e-mail: alexei_lyzikov@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>.

O.H. Puzanova¹, A.A. Lyzikov²

¹Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

²Educational Institution "Gomel State Medical University", Gomel, the Republic of Belarus

Polymyalgia rheumatica in the 2018–2020 guidelines. Part II: diagnosis of vasculitis

Abstract. The issue of improved diagnosis of both rheumatic diseases of the elderly and aortic diseases does not lose its relevance. In terms of aortic aneurysms, dissection and ruptures and their attended pathogenesis, both inflammation and structural wall damages may be detected with imaging methods whose role is vital. A number of international guidelines deal with the management of polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or aortic aneurysms. Aortitis is associated with up to 40 % of polymyalgia rheumatica's cases. The clinical suspicion of aortitis is based on the detection of blood pressure and pulse asymmetry, aortic regurgitation murmur, vascular bruits, as well as persistent polymyalgia rheumatica or inflammatory dorsalgia, pelvis or leg pain. In 2020, the positron emission tomography/computed tomography's use is approved by the Italian Society for Rheumatology for the diagnosis of vasculitis attended by polymyalgia rheumatica at the secondary healthcare level and by the European Headache Federation for the diagnosis of large vessel giant cell arteritis in the neurological practice. A review of the guideline by the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology (2018) was performed in terms of positron emission tomography with fluorodesoxyglucose combined with computed tomography (angiography) imaging in large ves-

sel vasculitis and polymyalgia rheumatica. It is further compared with the clinical guidelines, other guidelines by the societies of nuclear medicine and new scientific data. Both procedure and patient's preparation for examination are described. The criteria for assessing vasculitis proposed for either clinical practice or clinical studies are considered, as well as the factors influencing the test results and their interpretation (such as atherosclerosis, diabetes, age, body mass index, glucemia's and acute phase markers' levels). The guideline substantiates the benefit of both positron emission tomography's use and its combination with computed tomography to detect extracranial vasculitis, as well as the value of performing computed tomography-angiography at different stages of the disease. There is a need to strengthen evidence on both standard time of fluorodesoxyglucose exposure and the benefit of combining positron emission tomography with computed tomography-angiography, in particular for detection of vasculitis relapses. Finding a consensus for early test's performing is needed, as well as its score standardization, ensuring reimbursement and implementation of new imaging techniques for the cranial vessels. In the future, the evidence-based approach to managing vasculitis will be supplemented by teranostics.

Keywords: polymyalgia rheumatica; giant-cell arteritis; aortitis; imaging diagnostics; standards; review

Пузанова О.Г.¹, Лизіков О.А.²

¹ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

²УО «Гомельський державний медичний університет», м. Гомель, Республіка Білорусь

Ревматична поліміалгія у клінічних настановах 2018–2020 рр. Частина II: діагностика васкуліту

Резюме. Вдосконалення діагностики ревматичних хвороб у літніх людей та хвороб аорти — актуальні завдання медицини. У патогенезі аневризми, розшарувань, розривів аорти значущими є запалення та структурні зміни її стінки, для виявлення яких застосовують візуалізуючі методи. Веденню ревматичної поліміалгії, гігантоклітинного артеріїту, аневризми аорти присвячено низку міжнародних настанов. З аортитом пов'язано до 40 % випадків ревматичної поліміалгії. Клінічна підозра на нього виникає за виявлення асиметрії артеріального тиску й пульсу, шуму аортальної регургітації, судинних шумів, персистенції ревматичної поліміалгії, запального болю у спині, ділянки тазу, нижніх кінцівок. У 2020 році саме позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія схвалені Італійським товариством ревматологів для діагностики васкуліту при ревматичній поліміалгії на етапі вторинної допомоги та Європейською федерацією головного болю для діагностики великосудинного гігантоклітинного артеріїту в неврологічній практиці. Наведено огляд настанови Європейської асоціації ядерної медицини, Товариства ядерної медицини і молекулярної візуалізації та Американського товариства ядерної кардіології щодо використання позитронно-емісійної томографії з фтордезоксиглюкозою в поєднанні з комп'ютерною томографією (ангіографією) при васкулітах

великих судин і ревматичній поліміалгії (2018). Її співставлено з клінічними настановами, іншими настановами товариств ядерної медицини й новими науковими даними. Описано процедуру дослідження та підготовку до неї. Розглянуто критерії оцінки васкуліту, запропоновані для клінічної практики та клінічних досліджень, а також чинники, що впливають на результати тесту та їх інтерпретацію (атеросклероз, діабет, вік, індекс маси тіла, рівні глікемії та маркерів гострої фази). У настанові обґрунтовано користь застосування позитронно-емісійної томографії та її поєднання з комп'ютерною томографією для виявлення екстракраніального васкуліту, а також цінність комп'ютерної томографії-ангіографії на різних стадіях хвороби. Слід зміцнити доказову базу стандарту часу експозиції фтордезоксиглюкози та користі поєднання позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією-ангіографією, зокрема для виявлення рецидивів васкуліту та моніторингу терапії. Необхідні консенсус щодо раннього виконання тесту, стандартизація оцінок його результатів, забезпечення реімбурсації, впровадження нових методик візуалізації судин черепа. У перспективі доказовий підхід до ведення васкуліту доповнить терагностика.

Ключові слова: ревматична поліміалгія; гігантоклітинний артеріїт; аортит; візуалізуюча діагностика; стандарти; огляд

Головач І.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Клінічне значення ентезитів при спондилоартритах: від патофізіології до лікування (огляд літератури)

Резюме. У статті наведені новітні погляди стосовно анатомії та патогенезу ентезитів, клінічних особливостей, можливостей діагностики та лікування. Ураження ентезисів вважається відмінною патолого-клінічною ознакою групи спондилоартритів; цей симптом включений до класифікаційних критеріїв Міжнародної групи з вивчення спондилоартритів (ASAS) для периферичних й аксіальних форм. Типовими локалізаціями ентезитів при спондилоартритах є: місце прикріплення ахіллового сухожилля і підшовного апоневрозу до п'яtkової кістки, латеральний виросток плечової кістки, медіальний виросток стегнової кістки, верхній край надколінка, верхній край клубових кісток, вертлюги стегнових кісток, остисті відростки хребців. Структури, зосереджені в ділянці ентезису, мають анатомічний, функціональний і фізіологічний взаємозв'язок і формують єдиний синовіально-ентезіальний комплекс. На відміну від ревматоїдного артриту, при якому основний патологічний процес відбувається в синовіальній оболонці, при спондилоартритах основою морфологічних змін є ентезити, а артрит (синовіт), що розвивається, є вторинним щодо ентезитів. Ентезит виявляється в 30–50 % пацієнтів зі спондилоартритами та асоціюється з більш високою активністю, вищими показниками болю та гіршою якістю життя. Наявність ентезиту у хворих на псоріатичний артрит асоціюється з ураженням осьових та периферичних суглобів, високою ймовірністю анкілозування, загальною вищою активністю захворювання, більш вираженим болем, погіршенням якості життя та функціонального стану, порушенням сну. Крім того, ентезит розглядається як провісник негативного прогнозу захворювання й може пророкувати меншу ймовірність досягнення ремісії та низької активності. Ентезіальне запалення виникає внаслідок механічного та/або інфекційного стресу, призводячи до активації простагландину E₂ та інтерлейкіну-23 із подальшою вазодилатацією й активацією Т-клітин та вроджених лімфоїдних клітин типу 3. Подальше запалення внаслідок активації вродженого імунітету характеризується вивільненням фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-17, що призводить до припливу імунних клітин, таких як поліморфноядерні нейтрофіли. Проліферація мезенхіми, спричинена впливом інтерлейкіну-17 та -22, характеризується активацією та проліферацією резидентних мезенхімальних стовбурових клітин окістя. Лікувальні стратегії залишаються невизначеними при ентезитах. Найчастіше використовують нестероїдні протизапальні препарати, локальні ін'єкції глюкокортикоїдів, аспірилу, а також таргетні препарати — інгібітори фактора некрозу пухлини та інтерлейкінів-17 та -23.

Ключові слова: ентезит; спондилоартрит; псоріатичний артрит; синовіально-ентезіальний комплекс; простагландин E₂; запалення; патогенез; лікування; огляд

Ентези — це ділянка, в якій сухожилок, зв'язка або суглобова капсула прикріплюються до кістки. Хоча ентезопатії традиційно розглядаються як вогнищеві, інсерційні розлади, дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) та ультразвукових досліджень (УЗД) дозволяють припустити наявність поширених, дифузних змін із залученням сусідньої кістки та м'яких тканин [1]. Ураження ентезисів вважається відмінною патолого-клінічною ознакою групи спондилоартритів (СПА);

цей симптом включений до класифікаційних критеріїв Міжнародної групи з вивчення спондилоартритів (ASAS) для периферичних й аксіальних форм [2]. При псоріатичному артриті (ПСА) наявність ентезиту, навіть за відсутності артриту або спондиліту, дозволяє застосувати критерії CASPAR (2006) для діагностики цього захворювання у хворих на псоріаз на ранній стадії [3]. Типовими локалізаціями ентезитів при СПА є місце прикріплення ахіллового сухожилка та підшовного

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Головач Ірина Юріївна, доктор медичних наук, професор, МВА, заслужений лікар України, керівник Центру ревматології, остеопорозу та імунологічної терапії, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами; вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, 03143, Україна; e-mail: golovachirina@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 654-21-88
For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, MBA, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; contact phone: +38 (050) 654-21-88

Full list of author information is available at the end of the article.

апоневрозу до п'яткової кістки, латеральний виросток плечової кістки, медіальний виросток стегнової кістки, верхній край надколінка, верхній край клубових кісток, вертлюги стегнових кісток, остисті відростки хребців. Для клінічної оцінки стану ентезів при анкілозивному спондиліті (АС) застосовують індекси MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score), MEI (Mander Enthesis Index) [4], а у хворих на ПсА — індекс LEI (Leeds Enthesitis Index) [5].

Ентези є важливими структурами для передачі механічних сил від м'язів до кісток і, отже, є основою для пересування. Тоді як суглоби забезпечують рухливість кісткової системи, ентези перетворюють механічні сили й гарантують стабільність. Ентези зазвичай локалізуються поза суглобами в навіколосуглобовій зоні або віддалено від будь-якого синовіального суглоба. Загалом більше ста ентезів можна знайти в людському

тілі, що пов'язують м'які сполучнотканинні утворення (зв'язки, сухожилки, синовіальні мембрани тощо) із твердою тканиною скелета (кістка) [6]. Ці структури мають анатомічний, функціональний і фізіологічний взаємозв'язок, можуть виступати як єдине ціле — синовіально-ентезіальний комплекс. Ентези сьогодні розглядаються як окремий орган із високою метаболічною активністю. Запальний процес в ентезах — ентезит розгортається за участю імунних порушень. Так, в ентезіальних ділянках у нормальних мишей спостерігається подвійно-негативна Т-клітинна експресія інтерлейкіну-23 (ІЛ-23R) (CD3⁺-CD4⁻-CD8⁻-ІЛ23R⁺-клітини) [7]. Вважають, що на відміну від ревматоїдного артриту (РА) при СпА і АС основою морфологічних змін є ентезити, а артрит (синовіт), що розвивається, є вторинним. Функціональна модель ентезисів подана на рис. 1. Знання анатомічних особливостей ентезів є

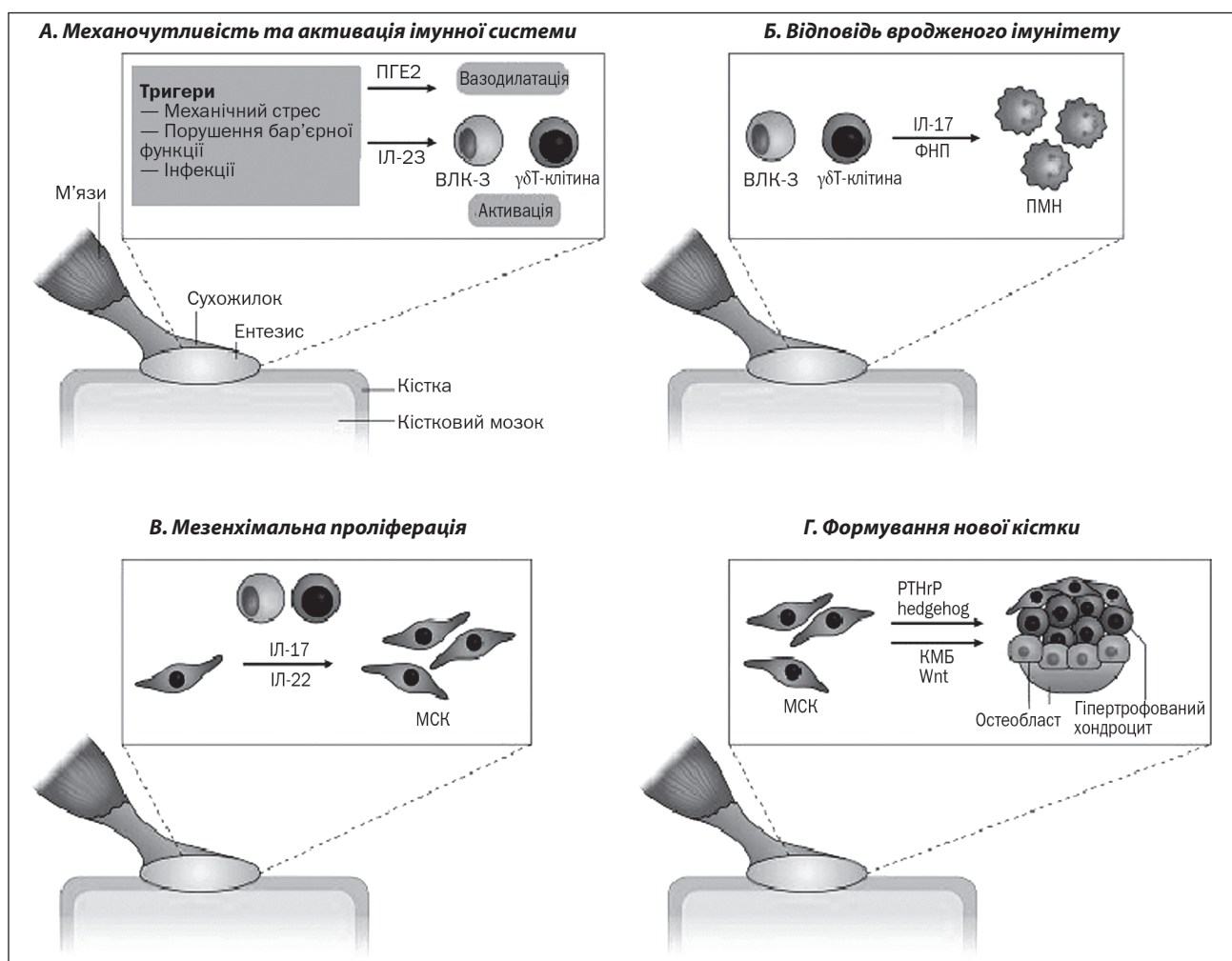


Рисунок 1. Функціональна модель ентезисів (адаптовано нами за Schett G. et al. (2017) [6])

Примітки: А. Ентезис ініціюється під час фази механосенсації та імунної активації, що включає механічний та/або інфекційний стрес, призводячи до активації простагландину E₂ та ІЛ-23 із подальшою вазодилатацією та активацією резидентних γδТ-клітин та ВЛК-3. Б. Подальше запалення внаслідок активації вродженого імунітету характеризується вивільненням ФНП та ІЛ-17, що призводить до припливу імунних клітин, таких як поліморфноядерні нейтрофіли (ПМН). В. Проліферація мезенхіми, спричинена впливом ІЛ-17 та -22, характеризується активацією та проліферацією резидентних мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) із періентезального окістя. Г. Формування нових кісток у місцях ентезації (ріст ентезофітів) ініціюється через сигнальний шлях хеджгог (hedgehog) та споріднене із PTHrP, які сприяють мінералізації фіброзно-хрящової тканини; кісткові морфогенні білки (КМБ) та білки Wnt сигнального шляху індукують диференціювання остеобластів та забезпечують нові вогнища кісткових розростань.

важливим для розуміння процесу запалення — виникнення ентезитів, що принципово відрізняється від синовіту — запалення синовіальної оболонки.

На рис. 2 подані ентезиси, ураження яких найбільш властиво групі СпА.

Ентезит виявляється в 30–50 % пацієнтів зі СпА [8] й асоціюється з більш високою активністю, вищими показниками болю та гіршою якістю життя [9]. Ентезит є поширеним симптомом при ПсА; у пацієнтів із даною хворобою приблизно в чотири рази частіше спостерігається пошкодження ентезів при УЗД, ніж при АС [10]. Нещодавні дослідження [11] вказують на те, що наявність клінічного ентезиту асоціювалася з вищою активністю захворювання та гіршою якістю життя, ніж його відсутність; пацієнти з ентезитом частіше отримували комбіновану терапію, тобто вони мали більш тяжке чи обтяжливе захворювання. Крім того, ентезити частіше

спостерігаються в жінок (50 %) порівняно з пацієнтами чоловічої статі (32 %) [12]. Наявність ентезиту у хворих на ПсА асоціюється з ураженням осевих та периферичних суглобів, високою ймовірністю анкілозування, загальною вищою активністю захворювання, вираженим болем, погіршенням якості життя та функціонального стану, порушенням сну та повідомленнями пацієнтів про значну втому [13, 14]. Крім того, при ПсА ентезит розглядається як провісник негативного прогнозу захворювання й може прогнозувати меншу ймовірність досягнення ремісії та низької активності [9, 15]. На сьогодні ентези розглядаються як ключова ланка запалення опорно-рухового апарату при таких захворюваннях, як ПсА та СпА [6].

Ентезит може бути наслідком багаторазових механічних перевантажень, наприклад таких, що виникають у спортсменів: «лікоть тенісиста» або «лікоть

гравця в гольф» — типовий приклад ізольованого ентезиту, що виникає внаслідок механічного перевантаження. У таких випадках ентезит має локальний характер (уражається тільки один ентез) і зазвичай регресує спонтанно. Однак ентезит також є патогномонічною особливістю ПсА та СпА, за наявності яких він виникає досить часто, має множинний рецидивуючий характер і виявляє тенденцію до хронізації [16]. Причини розвитку ентезитів у пацієнтів зі СпА остаточно не зрозумілі. Водночас немає переконливих доказів, що ентезит при СпА і ПсА залучає принципово інші процеси й механізми, ніж при механічному перевантаженні (наприклад, «лікоть тенісиста»). Однак можна припустити, що поріг для запуску ентезіального запалення є значно нижчим у пацієнтів зі СпА і ПсА, що дозволяє спричинити розвиток ентезиту при мінімальному механічному впливі або зовсім без нього. Відомо, що подібні процеси відбуваються при псоріазі шкіри, коли при мінімальному подразненні/пошкодженні виникає значна шкірна реакція: відомий феномен Кебнера описується як перебільшена й стійка

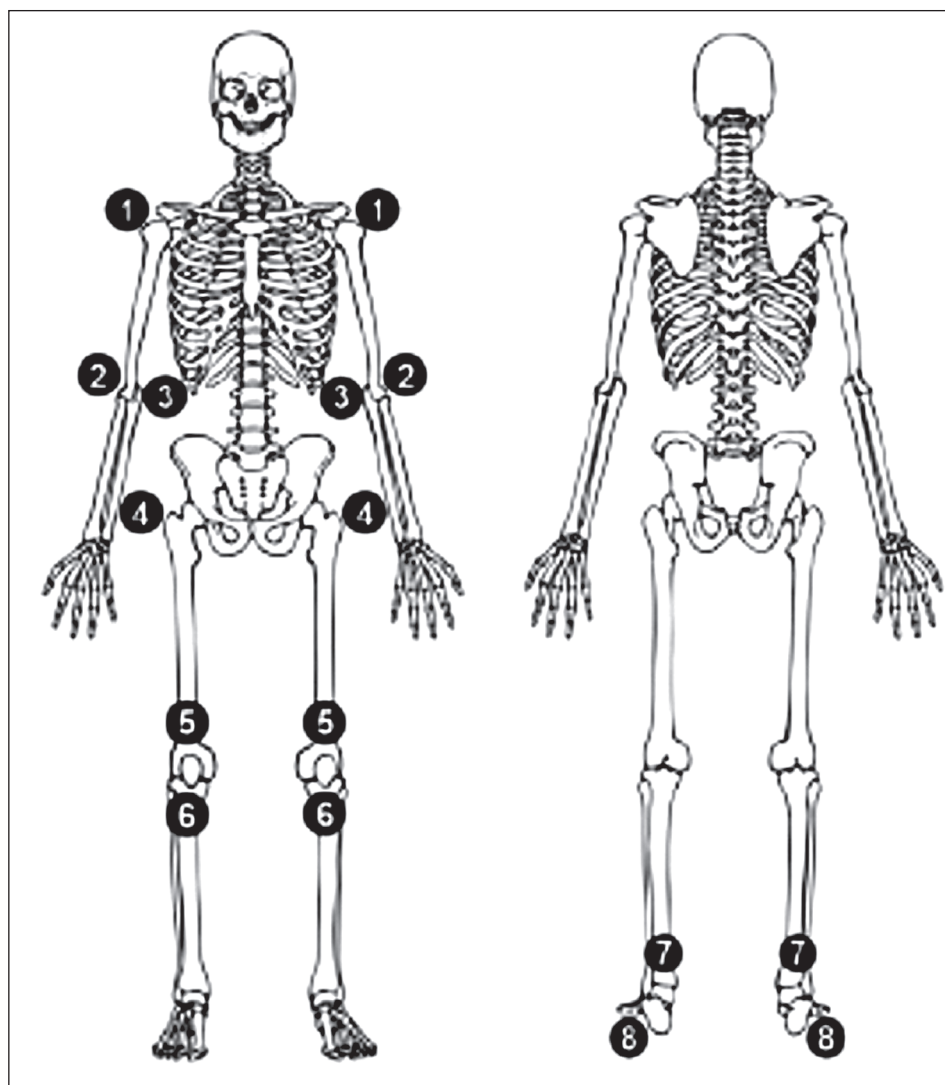


Рисунок 2. Ентезити при спондилоартритах

Примітки: 1 — місце прикріплення підостного м'яза до великого бугра плечової кістки; 2 — латеральний виросток; 3 — медіальний виросток; 4 — великий вертлюг; 5 — місце прикріплення чотириголового м'яза до верхньої частини надколінка; 6 — нижня частина надколінка — місце прикріплення зв'язки надколінка до бугристості великої гомілкової кістки; 7 — місце прикріплення ахіллового сухожилка до п'яткової кістки; 8 — місце прикріплення підшовного апоневрозу до п'яткової кістки.

запальна реакція шкіри на механічне подразнення у хворих на псоріаз. Перекладаючи цей феномен на опорно-руховий апарат, можна гіпотезувати, що ентезити у хворих на ПсА і СпА становлять патологічно перебільшену реакцію організму на будь-який стрес. Однак причина низького порогу розвитку ентезіального запалення в пацієнтів із ПсА і СпА залишається умоглядною. Ентези містять специфічне імунне мікросередовище, що активується комбінацією факторів, що включають механічний стрес, генетичну сприйнятливість та імунну активацію, спричинену мікроорганізмами. Потенційні пояснення розвитку ентезіального запалення включають генетичні фактори, такі як гени І класу комплексу гістосумісності та поліморфізми в ІЛ-23R (кодують рецептор ІЛ-23 (ІЛ-23R)), що призводить до посилення й тривалої імунної активації [17], порушення функції епітеліального бар'єра внаслідок супутнього клінічного або субклінічного псоріазу (при ПсА) та коліту (при СпА), що зумовлює порушення мікробіому шкіри й кишечника, впливу мікроорганізмів і розвитку імунних реакцій [18].

Клінічні спостереження засвідчують, що механічні впливи/навантаження є головним індуктором ентезиту, тому, можливо, ентезити нижніх кінцівок суттєво переважають у структурі над ентезитами верхніх кінцівок, оскільки більше навантажуються й травмуються. Ця концепція підтверджена експериментальними дослідженнями, коли механічного розвантаження в мишей було достатньо для зменшення проявів ентезиту ахіллового сухожилка [19]. Однак точний молекулярний процес, через який механічне пошкодження викликає ентезіальне запалення, ще необхідно визначити.

Важливим раннім посередником ентезиту є простагландин E_2 (ПГЕ₂) (рис. 1). Саме роль ПГЕ₂ у патогенезі ентезитів підтверджується стрімкою й потужною реакцією осових та периферичних ентезитів на лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Локальна продукція ПГЕ₂ може забезпечити швидку реакцію на механічне перевантаження або інші тригери в ентезах. Резидентні мезенхімальні клітини експресують індукцибельну простагландин G/H-синтазу-2 (більш відому як циклооксигеназа-2), що пояснює місцеву продукцію ПГЕ₂, який є основним продуктом циклооксигенази-2 [20]. ПГЕ₂ має вазодилатуючий ефект, що може зумовити розширення транс-кортикальних судин і сприяти переходу нейтрофілів із кісткового мозку в ентезіальний відділ. Це пояснює розвиток запальної реакції в сусідньому кістковому мозку (остейт), що виявляється при проведенні МРТ у пацієнтів зі СпА і ПсА. Крім того, ПГЕ₂ сприяє продукції ІЛ-17 Т-клітинами і тим самим пов'язує початкові запальні відповіді на активацію шляху ІЛ-23/-17.

Механістичні дослідження на мишах припустили, що саме ІЛ-23, що продукується макрофагами й дендритними клітинами, відіграє ключову роль при ентезиті. Отже, надмірна експресія ІЛ-23 *in vivo* може спровокувати ентезит навіть за відсутності механічного перевантаження [21]. Примітно, що ентези містять Т-клітини, які експресують ІЛ-23R. Феноти-

пування Т-клітин дозволило встановити, що вони є $\gamma\delta$ Т-клітинами. Ці клітини є головним клітинним джерелом ІЛ-17 та фактора некрозу пухлини (ФНП) [22]. Додатковий інтерес викликають так звані вроджені лімфоїдні клітини типу 3 (ВЛК-3), які експресують ІЛ-23R, продукують ІЛ-17 і виявляються в нормальних ентезах [23]. Однак їх остаточна роль при розвитку ентезитів при СпА також кінцево не визначена.

Однак саме продукція ІЛ-17 постає вирішальним моментом у розгортанні запальної реакції в ентезах при СпА. ІЛ-17 сприяє міграції та активації нейтрофілів — процес, що спостерігається також при псоріатичній хворобі шкіри і пов'язує активацію осі ІЛ-23/-17 з ефекторною фазою запалення та індукує продукцію різноманітних цитокінів і медіаторів, що викликають міграцію й активацію нейтрофілів. Серед них найважливішими є протизапальні цитокіни, такі як гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор, ІЛ-6 та -8, останній з яких є основним хемоатрактантом для нейтрофілів. Отже, нейтрофіли постають важливими ефекторними клітинами при ентезіальному запаленні. В ентезі нейтрофіли додатково поглиблюють реакцію запалення, вивільняючи протеази й активні форми кисню, які посилюють больові реакції та власне запальний процес. Крім того, макрофаги здатні інфільтрувати ентезіальну тканину, розширюючи таким чином ділянку запального процесу [25].

Ентезіальне запалення характеризується вираженою тканинною відповіддю. Центральне місце в цих подіях посідає місцеве новоутворення кістки. Унаслідок запалення в ентезі можуть виникати несправжні ерозії, проте найчастіше спостерігається утворення нової кістки, що супроводжується періостальною реакцією й формуванням ентезофітів [26, 27]. Так, при ураженні передніх і задніх відділів хребців формуються синдесмофіти, що врешті-решт призводить до анкілозування хребта та появи типової «бамбукової палиці» на рентгенограмах. При ураженні підошовної фасції внаслідок надмірного кісткоутворення формується п'яtkова шпора. При ПсА утворення ентезофітів часто спостерігається в периферичних суглобах, суглобах кистей рук, що є відмінною особливістю псоріатичного ураження й підкреслює роль ентезитів як ранньої особливості при ПсА [27].

Утворення нової кістки являє собою процес тканинної реакції, що починається після досягнення піку ентезіального запалення. Цей процес вірогідно ініціюється резидентними мезенхімальними клітинами, що мають потенціал до проліферації та диференціювання на хондробласти й остеобласти з утворенням хряща та кістки відповідно. Деякі дослідники порівнюють утворення нової кістки після ентезіального запалення зі зрощенням кістки після перелому: цей процес характеризується швидкою й потужною відповіддю мезенхімальної тканини після гострої запальної фази [28]. Цитокіни та сигнальні молекули, що пов'язують запальну й проліферативну фази при ентезиті досі не встановлені, розглядається участь ІЛ-17, -22, ПГЕ₂, які

в експерименті продемонстрували здатність активувати мезенхімальні клітини [29, 30]. Так, ПГЕ₂ проявив себе як активатор диференціювання остеобластів, таким чином, він може пов'язати ентезіальне запалення з утворенням нової кістки [31]. Цікавим виявився факт можливої блокади кісткоутворення ФНП, що справляє антианаболічний ефект, насамперед, через індукцію склеростину і Dickkopf-залежного протеїну 1 (DKK1), які, як відомо, блокують кісткоутворення [32].

Якщо ініціальний процес формування нової кістки залишається недостатньо зрозумілим, то процес диференціювання остеобластів та хондробластів досить добре досліджений. Провідну роль у цьому відіграє Hedgehog сигнальний шлях. Вперше він був описаний у плодових мушок родини *Drosophila*. Свою назву — хеджхог (від англ. hedgehog — «їжак») він отримав у зв'язку з тим, що за наявності характерної мутації, що призводить до постійної активації шляху, личинки плодової мушки починали нагадувати їжака. Патологічна активація сигнального шляху хеджхог підсилює проліферацію клітин і викликає стійкість клітин до апоптозу. Білки Hedgehog сигнального шляху активують певну популяцію клітин в ентезі — клітини, що експресують Hedgehog-регульований фактор транскрипції (GLI1). Саме ці клітини мають вирішальне значення для побудови мінералізованих волокон, а їх активність регулюється м'язовим навантаженням [33]. Існує гіпотеза, що активація цього шляху відіграє суттєву роль у формуванні остеофітів при остеоартриті [34]. В ентезі також експресує пептид, пов'язаний із паратиреоїдним гормоном пептидом (PTHrP), що підтримує активність кісткових клітин і може брати участь в індукції кісткоутворення [35]. Процесу диференціації остеобластів та формуванню нових кісток сприяють також морфогенетичні кісткові білки та білки Wnt сигнального шляху.

Патогенетична значущість ентезиту для ПсА залишається надзвичайно актуальною. Патогенез ПсА до сьогодні не є остаточно зрозумілим. Одна модель пропонує, що реакція Т-лімфоцитів на поширений антиген шкіри й синовіальної мембрани ініціює запальний процес при даному захворюванні. Взаємозв'язок ентезиту з HLA-DR17 відповідає даній концепції [36]. Інша модель пропонує теорію, що ентезис є початковим фактором, що провокує реакцію вродженого імунітету [37]. Синовіально-ентезіальний комплекс під впливом механічного напруження схильний до мікропошкодження,

що викликає реакцію вродженого імунітету з поширенням запалення на суміжну синовіальну оболонку [37]. В ентезах відбуваються зміни, які включають формування кластерів гіпертрофованих клітин волокнистих хрящів і розтріскування матриці. Доведено, що в природних умовах надлишкової експресії ІЛ-23 достатньо, щоб викликати ентезит, псоріаз і сакроілеїт у мишей B10.RIP, які не отримали лікування. CD3⁺-CD4⁺-CD8⁻-ІЛ-23R-нативні ентезіальні клітини реагують на ІЛ-23 для отримання ІЛ-22, який індуктує остеопроліферацію за допомогою активації STAT3 і запалення в ентезисах [38].

Із клінічних позицій необхідно зазначити, що ентезити при СпА, зокрема при ПсА, мають первинний характер, а синовіти розглядаються як наслідок поширення патологічного процесу на синовіальну оболонку, тобто є вторинними [39]. Рецидивуючі ентезити можуть мати множинну локалізацію, спонтанний чи спровокований характер. Клінічно ентезит проявляє себе насамперед болем різної інтенсивності й обмеженням рухових функцій. При аналізі поширеності й клінічних проявів ентезитів у більше ніж 800 пацієнтів із ПсА встановлено, що поширеність ентезитів становить приблизно 35 %, найчастіше уражаються ахіллові сухожилки, підшовний апоневроз та виростки плечової кістки [40]. У табл. 1 подано частоту ентезитів при ПсА. Більш висока маса тіла, молодий вік та висока активність хвороби є факторами, пов'язаними з появою ентезитів.

Найчастіше ентезит розвивається в ділянці п'яти, а саме в місці прикріплення ахіллового сухожилка і підшовного апоневрозу до п'яткової кістки. набряк м'язів тканин найкраще візуалізується при ентезиті ахіллового сухожилка, латерального виростку плеча, а також сухожилка надколінка. Ентезити можуть не тільки виникати паралельно із суглобовими ураженнями, але й бути єдиним проявом захворювання. Приблизно в 5 % пацієнтів із ПсА серед суглобової патології виявляється тільки ентезит чи дактиліт. Симптоми ентезитів можуть імітувати різні стани, зокрема травми, дегенеративні зміни, метаболічні порушення тощо. Вважається, що найчастіше доводиться проводити диференціальну діагностику ентезитів із фіброміалгією [39].

Серед усіх клінічних маркерів для виявлення схильності до ПсА, вивчених досі, найтісніший зв'язок, безсумнівно, спостерігається щодо псоріатичного ураження нігтьових пластин [41]. Характер зміни нігтів

Таблиця 1. Частота випадків ентезитів у пацієнтів із ПсА, що виявлені за допомогою ультрасонографії [43]

Локалізація	Поширеність, %
Ахілловий сухожилок	76
Підшовний апоневроз	57
Сухожилок надколінка	60
Сухожилок чотириголового м'яза стегна	26
Великий вертлюг	43
Латеральний епіконділіт	19
Медіальний епіконділіт	17

визначається протяжністю та локалізацією запального процесу. Незважаючи на те, що багато досліджень відрізняються у визначенні найчастішого типу зміни нігтьової пластини, їх автори зазвичай схилиються до думки, що пітинг й оніхоліз є найпоширенішими ураженнями нігтів при псоріазі. Анатомічні дослідження й методи візуальної діагностики поглибили розуміння нігтьової одиниці та її прямого зв'язку з дистальним міжфаланговим суглобом [42]. Виділення суглобово-ентезіально-нігтьового апарату, як взаємопов'язаної структури, підкреслює важливість ентезіальних запальних змін при ПсА. Подібний тісний структурний зв'язок допомагає нам зрозуміти, чому у пацієнтів з ПсА, у яких зазвичай виявляється також ентезит дистальних міжфалангових суглобів, одночасно розвиваються й запальні зміни нігтьових пластин [41]. Це дозволило сформулювати теорію, згідно з якою ураження дистальних міжфалангових суглобів може виникнути виключно під впливом ураження нігтя та ентезу дистальної фаланги [37]. З огляду на результати клінічних і радіологічних досліджень висунута теорія, що псоріатичні ураження нігтів і запалення дистальної фаланги передують змінам дистальних міжфалангових суглобів. Ці спостереження послугували підґрунтям для виникнення версії, що дистрофія нігтів у хворих на псоріаз може бути індикатором триваючого запального процесу дистальної фаланги, місця прикріплення ентезіальних структур сухожилля розгинача [43].

Ентезит може бути виявлений шляхом клінічного обстеження або з використанням візуальної діагностики. При клінічному обстеженні ентезит виявляється у вигляді болісної реакції при натисканні великим пальцем на ентези (~ 4 кг/см², щоб побілів кінчик нігтя у фахівця, який проводить обстеження). Можливість виявлення ентезитів підвищується за рахунок використання методів візуальної діагностики, насамперед УЗД та МРТ. При УЗД ентезопатія проявляється потовщенням зв'язки в місці прикріплення до кістки, втратою типової шаруватої структури тканини, появою дрібних гіперехогенних включень.

Вимірювані результати в клінічних дослідженнях у ревматології (OMERACT) [44] визначають ентезопатію як аномально гіпоехогенні і/або потовщені сухожилки або зв'язки в місці кріплення до кістки, візуалізоване у двох площинах, про що можуть свідчити потужний доплерівський сигнал і/або зміни кістки (ентезофіти, ерозії або неоднорідність). Згідно із цим широким визначенням, зміни запального характеру можуть бути виявлені за допомогою сірошкальної ультрасонографії як потовщення мембрани, розширення синовіальної сумки, а також гіпоехогенні сухожилки або зв'язки, а також за допомогою доплерографії у вигляді збільшеного кровотоку в тканинах. Підвищена васкуляризація є фундаментальною ознакою ентезиту при використанні доплерографії. Усі інші сірошкальні зміни ентезів (ентезофіти, ерозії та кальцифікація) вважаються хронічними змінами, які можуть бути діагностовані також за допомогою стандартної рентгенограми.

Зважаючи на те, що ентезит є важливим клінічним симптомом, були розроблені клінічні методи для вимірювання ентезиту, головним чином у контексті АС. Індекс ентезитів Мандера/Ньюкасл (MEI) став першим розробленим індексом і є найбільш чутливим [4]. Для оцінки ентезиту за MEI фахівець, який проводить обстеження, застосовує тиск на більше ніж 66 різних ділянок ентезів, і реакція пацієнта фіксується за чотирибальною шкалою чутливості: 0 — біль відсутній, 1 — легка болючість, 2 — помірна болючість і 3 — вкрай відчутна болючість, що викликає явну негативну реакцію пацієнта. Проте проведення MEI вимагає занадто багато часу й може заподіяти пацієнтові певний дискомфорт. У сучасній клінічній медицині MEI практично не використовується. MASES (Маастрихтський індекс підрахунку ентезитів при АС) зменшив число ентезисів, необхідних для успішного проведення дослідження, до 13. Модифікований під ПсА MASES охоплює 15 ділянок ентезисів (до списку додали підшовну фасцію) [45]. Іншими індикаторами ентезиту є індекс SPARCC (Канадський консорціум з вивчення спондилоартритів), оцінка за яким охоплює 16 ентезів [46], Берлінський (основний) індекс ентезитів, що оцінює 12 ентезів, Лідський індекс ентезопатій (LEI), що оцінює 6 ентезів [47], а також менші версії індексу SPARCC: SPARCC 8/16, що оцінює 8 ентезів, і SPARCC 6/16, що оцінює 6 ентезисів [48]. Ентезит найчастіше оцінюється як 0 (відсутність ентезиту) або 1 (наявність проявів ентезиту) для кожного сайту ентезів.

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні СпА та, зокрема, ПсА і впровадження нових таргетних препаратів, жодне велике рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) конкретно не проводилось для оцінки ентезиту як основної кінцевої точки дослідження. Незважаючи на це обмеження, можна отримати важливу інформацію про ефективність різних терапевтичних підходів лікування з останніх клінічних випробувань, що проводилися із залученням пацієнтів із СпА і ПсА.

У клінічній практиці метою лікування ентезиту є усунення запалення й запобігання наступним реакціям тканин, спричиненим запаленням. На сьогодні всі препарати, що застосовують для лікування ентезиту, спрямовані на зупинку ентезіального запалення та полегшення симптомів. Лікування клінічного ентезиту історично обмежується НПЗП, які часто контролюють симптоми та можуть сповільнити формування нової кістки (остеопрولیферацію) [6]. Дослідження за допомогою УЗД підтвердили вплив НПЗП на вазодилатацію та запалення в місцях ентезації [49]. Насправді, клінічні спостереження вказують, що ентезит набагато чутливіший до НПЗП, ніж синовіт, що узгоджується з розумінням домінуючої ролі ПГЕ₂ при ентезиті, ніж при синовіті. Ефекти НПЗП при ентезиті можуть реалізуватися за рахунок пригнічення вазодилатації транскортикальних судин та судин кісткового мозку, а також обмеження ПГЕ₂-асоційованої больової реакції. При осьовому СпА НПЗП застосовують із метою затримки остеопрولیферації та формування синдесмофітів, хоча ці дані не завжди є узгодженими. Якщо енте-

зит переходить у хронічну форму, прийом НПЗП часто не дозволяє адекватно контролювати захворювання, виникає потреба в прийомі додаткових препаратів.

Місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів (ГК) також часто застосовують у клінічній практиці для периферичних ентезитів, але мало досліджень оцінювали їх ефективність. Різні клінічні настанови різняться відносно рекомендацій щодо ін'єкцій [50], тому більшість експертів надають перевагу НПЗП як першій лінії терапії ентезитів. Локальні ін'єкції ГК навколо ентезів зазвичай застосовують, коли НПЗП протипоказані або зазнали невдачі. Необхідно пам'ятати, що у разі ентезиту ахіллового сухожилка ін'єкції ГК повинні бути спрямовані в ретроахіллову сумку, оминаючи ахілловий сухожилок через ризик його розриву.

Щодо звичайних синтетичних хворобомодифікувальних протиревматичних препаратів (csDMARDs), то метотрексат продемонстрував певну ефективність у лікуванні ентезиту, хоча й не такою мірою, як у лікуванні синовіту. Загальновідомим є той факт, що метотрексат проявляє більшу ефективність за наявності синовіального запалення, ніж ентезіального. Аналогічні висновки було зроблено стосовно лефлунаміду та сульфасалазину. Сульфасалазин було визнано неефективним у зменшенні ентезіального запалення [51]. У багаточисельному відкритому РКД TICOPA (Tight Control of Psoriatic Arthritis) серед пацієнтів із ПсА у 25,7 % осіб з ентезитом повне видужання спостерігалось через 12 тижнів, але середні зміни оцінки ентезиту становили 0 [52]. У РКД SEAM-PsA, у якому порівнювалася монотерапія метотрексатом, монотерапія етанерцептом та комбінована терапія цими препаратами, серед пацієнтів із раннім ПсА спостерігався повний регрес ентезиту в 43,1 % осіб у групі монотерапії метотрексатом [53].

Навпаки, інгібітор фосфодіестерази 4 апреміласт, що був схвалений для лікування ПсА, на сьогодні є єдиним доступним пероральним таргетним синтетичним базисним препаратом (tsDMARD) із доведеною ефективністю щодо ентезиту. Апреміласт пригнічує продукцію кількох цитокінів, що беруть участь в ентезіальному запаленні, таких як ІЛ-17А, -23 і ФНП [54], а також обмежує міграцію нейтрофілів до місць запалення, тим самим впливаючи на ключові цитокіни та клітини, що беруть участь у патогенезі ентезиту. Об'єднаний аналіз досліджень PALACE 1–3, які порівнюють апреміласт із плацебо, зазначив, що більш високий відсоток пацієнтів з ентезітами повністю вилікувалися на апреміласті (27,5 %) порівняно з плацебо (22,5 %) через 24 тижні, але відмінності не були статистично вірогідними. Останні довгострокові дані з PALACE 1–3 демонструють, що частка пацієнтів, які досягнули повного ефекту лікування ентезиту (оцінка за MASES) збільшилася до 55 і 62,4 % через 3 і 5 років відповідно [55]. Хоча ці результати є обнадійливими, для апреміласту потрібні додаткові дані про дієвість впливу на периферичні ентезити, оскільки MASES зосереджується в основному на осьові, а не периферичні ентезити, тоді як інші індекси (такі як SPARCC та LEI) враховують периферичні ентезити.

Роль інгібіторів ФНП у контролі ентезиту відображається їх добре задокументованою ефективністю у зменшенні болю в хребті при осьовому СпА та АС [56, 57]. Передбачається, що біль у спині при осьовому СпА та АС виникає через запалення фіброхрящових ентезіальних суглобів, таких як крижово-клубові суглоби, а також у місцях прикріплення зв'язок на передньому та задньому тілах хребців, які зазвичай пов'язані зі значним остеїтом. Крім того, інгібітори ФНП також покращують ознаки та симптоми периферичного ентезиту, наприклад п'яткового ентезиту в пацієнтів з осьовим СпА та ураженням периферичних ентезів [58]. Водночас результати кількох РКД пацієнтів із ПсА надають вагомі докази, що інгібітори ФНП ефективно контролюють периферичний ентезит: після лікування інфліксимабом кількість пацієнтів із симптомами ентезиту на ступнях в одному дослідженні зменшилась на 50 % [59]. Статистично вірогідне покращання всіх трьох згаданих індексів ентезиту (SPARCC, LEI та MASES) повідомлялося після лікування адалімумабом [60]. Етанерцепт, голімумаб та цертолізумаб також довели свою ефективність у лікуванні периферичного ентезиту.

Більш вагомі докази ефективності щодо ентезитів встановлено для препаратів, що інгібують шлях Th17. Устекинумаб — інгібітор ІЛ-12/23 р40 продемонстрував ефективність у лікуванні ентезитів у 47 % пацієнтів із ПсА з периферичними та осьовими ураженнями порівняно з плацебо (16 %) [61]. Нещодавня робота демонструє, що устекинумаб ефективний незалежно від попереднього застосування csDMARD та тривалості захворювання [62]. Гуселькумаб — інгібітор ІЛ-23 р19 також показав багатообіцяючі результати у випробуваннях фази 3 для лікування ентезиту при ПсА. Об'єднані дані досліджень DISCOVER-1 та -2 продемонстрували, що в 44,9 та 49,6 % пацієнтів, які отримували гуселькумаб кожні 4 та 8 тижнів відповідно досягається повне розрешення ентезиту порівняно з лише 29,4 % у групі плацебо [63]. Значне покращання перебігу ентезиту підкреслює провідну роль осі «ІЛ-23 — ІЛ-17» в ентезіальному запаленні. Цю концепцію підтверджують також результати досліджень з інгібіторами ІЛ-17А — секукінумабом та іксекізумабом при ПсА і АС. Лікування інгібіторами ІЛ-17 призводить до покращання показників ентезиту з повним регресом ентезиту в ~ 50 % лікованих пацієнтів із секукінумабом та в 30–40 % тих осіб, які лікувалися іксекізумабом [64, 65]. Загалом надзвичайна клінічна ефективність інгібіторів шляху «ІЛ-23 — ІЛ-17А» при ентезиті і здатність цих терапевтичних агентів контролювати симптоми осьової хвороби при СпА підтримують патофізіологічну концепцію про ІЛ-23 — ІЛ-17А-залежне запалення ентезіальних структур.

Сучасні дослідження вказують на те, що ентезис необхідно сприймати як окремий цільний орган, оскільки саме така концепція уможливіє пояснення різноманітних патологічних змін, включаючи синовіт, бурсит та екстракапсулярні зміни сухожильних/зв'язкових ентезів при СпА. Ентезит є важливою і від-

мінною рисою СпА, АС та ПсА, але його менеджмент все ще залишається складним завданням. Незважаючи на прогрес у розумінні патогенезу, методів візуалізації та варіантів лікування, існує багато незадоволених потреб. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на визначенні засобів візуалізації для допомоги в клінічній діагностиці та забезпечення об'єктивного моніторингу реакції на лікування. Потрібні також подальші дослідження для визначення оптимальних лікарських засобів та схем їх застосування в пацієнтів з ентезитами в рамках СпА.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки, гонорарів та інших форм винагород при підготовці цієї статті.

Список літератури

1. Benjamin M., Moriggl B., Brenner E. et al. The "Enthesis Organ" Concept. Why Enthesopathies May Not Present as Focal Insertional Disorders. *Arthritis Rheum.* 2004. 50(10). 3306-3313. doi: 10.1002/art.20566.
2. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. 70(1). 25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
3. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006. 54(8). 2665-2673. doi: 10.1002/art.21972.
4. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009. 68, Suppl 2. 1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
5. Healy P.J., Helliwell P.S. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008. 59(5). 686-691. doi: 10.1002/art.23568.
6. Schett G., Lories R.J, D'Agostino M.-A. et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017. 13. 731-741. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188.
7. Sherlock J.P., Joyce-Shaikh B., Turner S.P. et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gamma+ CD3+ -CD4- -CD8- enthesal resident T cells. *Nat. Med.* 2012. 18. 1069-1076.
8. Polachek A., Li S., Chandran V., Gladman D.D. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res.* 2017. 69. 1685-1691.
9. Mease P.J., Liu M., Rebello S. et al. Characterization of Patients With Axial Spondyloarthritis by Enthesitis Presence: Data from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *ACR Open Rheum.* 2020. 2(7). 449-456. doi: 10.1002/acr2.11154.
10. Arslan Alhussain F., Kasapoglu Gunal E., Kurum E. et al. Greater magnitude of enthesal microdamage and repair in psoriatic arthritis compared with ankylosing spondylitis on ultrasound. *Rheumatology (Oxford).* 2019. 58. 299-303.
11. Solmaz D., Bakirci S., Jibri Z. et al. Psoriasis is an independent risk factor for enthesal damage in axial spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019. 50. 42-47.
12. Lubrano E., Perrotta F.M., Manara M. et al. The sex influence on response to tumor necrosis factor- α inhibitors and remission in axial spondyloarthritis. *J. Rheumatol.* 2018. 45. 195-201.
13. Mease P.J., Karki C., Palmer J.B. et al. Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017. 69. 1692-1699.
14. Polachek A., Li S., Chandran V., Gladman D.D. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017. 69. 1685-1691.
15. Kaeley G.S., Eder L., Aydin S.Z., Gutierrez M., Bakewell C. Enthesitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018. 48. 35-43.
16. Benjamin M., McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J. Anat.* 2001. 199. 503-526. doi: 10.1046/j.1469-7580.2001.19950503.x.
17. Reveille J.D. Genetics of spondyloarthritis – beyond the MHC. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012. 8. 296-304. doi: 10.1038/nrrheum.2012.41.
18. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007. 448. 427-434. doi: 10.1038/nature06005.
19. Jacques P., Lambrecht S., Verheugen E. et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. 73(2). 437-445. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643.
20. Paulissen S.M., van Hamburg J.P., Davelaar N. et al. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E₂ pathway, independent of IL-23. *J. Immunol.* 2013. 191(3). 1364-1372. doi: 10.4049/jimmunol.1300274.
21. Sherlock J.P., Joyce-Shaikh B., Turner S.P. et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ + CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat. Med.* 2012. 18(7). 1069-1076. doi: 10.1038/nm.2817.
22. Hamada S., Umemura M., Shiono T. et al. IL-17A produced by gammadelta T cells plays a critical role in innate immunity against listeria monocytogenes infection in the liver. *J. Immunol.* 2008. 181(5). 3456-3463. doi: 10.4049/jimmunol.181.5.3456.
23. Cuthbert R.J., Fragkakis E.M., Dunsmuir R. et al. Brief Report: Group 3 Innate Lymphoid Cells in Human Enthesis. *Arthritis Rheumatol.* 2017. 69(9). 1816-1822. doi: 10.1002/art.40150.
24. Karbach S., Croxford A.L., Oelze M. et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction

- tion, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2014 Dec. 34(12). 2658-2668. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304108.
25. McGonagle D., Marzo-Ortega H., O'Connor P. et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002. 61(6). 534-5347. doi: 10.1136/ard.61.6.534.
26. Simon D., Faustini F., Kleyer A. et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75(4). 660-666. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206347.
27. Finzel S., Engbrecht M., Engelke K. et al. A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. 70(1). 122-127. doi: 10.1136/ard.2010.132423.
28. Loi F., Córdova L.A., Pajarinen J. et al. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone.* 2016. 86. 119-130. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.020.
29. van Hamburg J.P., Tas S.W. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 2018. 87. 69-81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006.
30. El-Zayadi A.A., Jones E.A., Churchman S.M. et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford).* 2017. 56(3). 488-493. doi: 10.1093/rheumatology/kew384.
31. Hakeda Y., Nakatani Y., Kurihara N. et al. Prostaglandin E₂ stimulates collagen and non-collagen protein synthesis and prolyl hydroxylase activity in osteoblastic clone MC3T3-E1 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985. 126(1). 340-345. doi: 10.1016/0006-291x(85)90611-4.
32. Heiland G.R., Zwerina K., Baum W. et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. 69(12). 2152-2159. doi: 10.1136/ard.2010.132852.
33. Ruiz-Heiland G., Horn A., Zerr P. et al. Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. 71(3). 400-407. doi: 10.1136/ard.2010.148262.
34. Razzak M. Osteoarthritis: The hedgehog and the bony spur. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012. 8(3). 123. doi: 10.1038/nrrheum.2012.5.
35. Chen X., Macica C., Nasiri A., Judex S., Broadus A.E. Mechanical regulation of PTHrP expression in entheses. *Bone.* 2007 Nov. 41(5). 752-759. doi: 10.1016/j.bone.2007.07.020.
36. Queiro R., Gonzalez S., Alperi M. et al. HLA-DR17 is associated with enthesitis in psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2011. 78. 428-429. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.006.
37. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009 Sep. 23, Suppl 1. 9-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03363.x.
38. Sherlock J.P., Joyce-Shaikh B., Turner S.P. et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat. Med.* 2012, Jul 1. 18(7). 1069-1076. doi: 10.1038/nm.2817.
39. Lytkina K.A., Zjangiurov R.R. Primenenie ustekinumaba v terapii jentezitov u pacientov s psoriaticeskim artritom (analiz literaturnyh dannyh). *RMZh. Medicinskoe obozrenie.* 2017. 1. 32-34. (in Russian).
40. Polachek A., Li S., Chandran V., Gladman D.D. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017. 69(11). 1685-1691. doi: 10.1002/acr.23174.
41. Langenbruch A., Radtke M.A., Krensel M., Jacobi A., Reich K., Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014 Nov. 171(5). 1123-1128. doi: 10.1111/bjd.13272.
42. Tan A.L., Benjamin M., Toumi H. et al. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis — a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Feb. 46(2). 253-256. doi: 10.1093/rheumatology/ke1214.
43. Sidorchik T.G., Linev V.A., Radzynja M.A., Rubins A.J., Rubins S.A. Jentezit i psoriaticeskaja onihopatiya kak predraspologajushhie faktory psoriaticeskogo artrita u pacientov, bol'nyh psoriazom. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018. 1. 38-50. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-38-50. (in Russian).
44. Østergaard M, Poggenborg R.P. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis — update on current status and future perspectives: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J. Rheumatol.* 2012. 39(2). 408-412. doi: 10.3899/jrheum.111235.
45. Kavanaugh A., van der Heijde D., McInnes I.B. et al. Golumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012. 64(8). 2504-2517. doi: 10.1002/art.34436.
46. Maksymowych W.P., Mallon C., Morrow S. et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann. Rheum. Dis.* 2009. 68(6). 948-953. doi: 10.1136/ard.2007.084244.
47. Healy P.J., Helliwell P.S. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008. 59(5). 686-691. doi: 10.1002/art.23568.
48. Gutierrez M., Filippucci E., De Angelis R. et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011. 40(5). 407-412. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.05.009.
49. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R. et al. 2016 update of the ASASEULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017 Jun. 76(6). 978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.

50. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019. 71(1). 5-32. doi: 10.1002/art.40726.
51. Song I.H., Hermann K., Haibel H. et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. 70. 590-596. doi: 10.1136/ard.2010.139667.
52. Coates L.C., Helliwell P.S. Methotrexate efficacy in the tight control in Psoriatic Arthritis Study. *J. Rheumatol.* 2016. 43. 356-361. doi: 10.3899/jrheum.150614.
53. Mease P.J., Gladman D.D., Collier D.H. et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019. 71. 1112-1124. doi: 10.1002/art.40851.
54. Ariga M., Neitzert B., Nakae S., Mottin G., Bertrand C. et al. Nonredundant function of phosphodiesterases 4D and 4B in neutrophil recruitment to the site of inflammation. *J. Immunol.* 2004. 173(12). 7531-7538. doi: 10.4049/jimmunol.173.12.7531.
55. Kavanaugh A., Gladman D.D., Edwards C.J. et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2019. 21. 118-125. doi: 10.1186/s13075-019-1901-3.
56. Marzo-Ortega H., McGonagle D., Jarrett S. et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann. Rheum. Dis.* 2005. 64. 1568-1575. doi: 10.1136/ard.2004.022582.
57. Dougados M., Braun J., Szanto S. et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford).* 2012. 51(9). 1687-1696. doi: 10.1093/rheumatology/kes125.
58. Dougados M., Combe B., Braun J. et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. 69(8). 1430-1435. doi: 10.1136/ard.2009.121533.
59. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2005. 64. 1150-1157. doi: 10.1136/ard.2004.032268.
60. Mease P., Sieper J., Van den Bosch F. et al. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with non-psoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015. 67(4). 914-923. doi: 10.1002/art.39008.
61. Kavanaugh A., Puig L., Gottlieb A.B. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: posthoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75. 1984-1988. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209068.
62. McInnes I.B., Chakravarty S.D., Apaolaza I. et al. Efficacy of ustekinumab in biologic-naive patients with psoriatic arthritis by prior treatment exposure and disease duration: data from PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *RMD Open* 2019. 5. e000990. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000990.
63. Mease P.J., Rahman P., Gottlieb A.B. et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020. 395(10230). 1126-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4.
64. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B. et al.; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015. 386(9999). 1137-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5.
65. Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T. et al.; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann. Rheum. Dis.* 2017. 76(1). 79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.

Отримано/Received 04.01.2021

Рецензовано/Revised 01.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.02.2021 ■

Information about author

I.Yu. Golovach, MD, PhD in medicine, professor, MBA, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; phone: +38 (050) 654-21-88; <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

I.Yu. Golovach

Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Clinical significance of spondyloarthritis-attended enthesites: from pathophysiology to treatment (review)

Abstract. The article presents the latest views on enthesites' anatomy and pathogenesis, clinical features, diagnostic and therapeutic options. The enthesitis lesions are considered an outstanding pathologic and clinical manifestation of spondyloarthritis group; this symptom is included into the classification criteria by

the Assessment of SpondyloArthritis International Society for the peripheral and axial forms. The typical spondyloarthritis-attended enthesites' localizations are: the site of Achilles tendon and plantar aponeurosis' attachment to the calcaneus, the lateral condyle of the humerus, the medial condyle of the femur, the upper

edge of the patella, the upper edge of the iliac bones, trochanters of the femoral bones, spinous processes of the vertebrae. The structures focused in the entheses' sites have anatomical, functional and physiological interactions and constitute a single synovial-enthesal complex. Unlike the rheumatoid arthritis with a key pathological process occurring in the synovial lining, the spondyloarthritis is mainly provoking the morphological modifications, namely enthesites, while the developing arthritis (synovitis) appears secondary to enthesites. The enthesitis is detected in 30–50 % of spondyloarthritis patients and associated with a higher activity, higher pain indices and a compromised life quality. The presence of enthesites in the psoriatic arthritis patients is associated with axial and peripheral joint lesions, a high chance of ankylosation, a high disease activity, pronounced pains, a compromised life quality and functional state, sleeping disorders. Furthermore, the enthesitis is considered a precursor of the negative disease outcome, and may forecast a lower probability of remission and a low activity. The enthesal inflammation occurs as a

result of mechanical and/or infection-originating stress, resulting in the prostaglandin E₂ and interleukin-23 activation with a further vasodilatation, and T-cell and Group 3 innate lymphoid cell (ILC3) activation. The innate immunity-generated inflammation is characterized by a release of tumor necrosis factor and interleukin-17, resulting in the immune cell influx, namely the polymorphonuclear neutrophils. Under the influence of interleukin-17 and interleukin-22, the mesenchymal proliferation is characterized by an activation and proliferation of resident mesenchymal stem cells in the periosteum. The enthesitis treatment strategies remain undefined; however, the ones most commonly used are the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), localized glucocorticoid injections, Apremilast, as well as targeted medications, namely the tumor necrosis factor, interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors.

Keywords: enthesitis; spondyloarthritis; psoriatic arthritis; synovial-enthesal complex; prostaglandin E₂; inflammation; pathogenesis; treatment

Головач И.Ю.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Клиническое значение энтезитов при спондилоартритах: от патофизиологии к лечению (обзор литературы)

Резюме. В статье представлены новейшие взгляды относительно анатомии и патогенеза энтезитов, клинических особенностей, возможностей диагностики и лечения. Поражение энтезисов считается отличительным патолого-клиническим признаком группы спондилоартритов; этот симптом включен в классификационные критерии Международной группы по изучению спондилоартритов (ASAS) для периферических и аксиальных форм. Типичными локализациями энтезитов при спондилоартрите являются: место прикрепления ахиллового сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный мышцелок плечевой кости, медиальный мышцелок бедренной кости, верхний край надколенника, верхний край подвздошных костей, вертелы бедренных костей, остистые отростки позвонков. Структуры, сосредоточенные в области энтезисов, имеют анатомическую, функциональную и физиологическую взаимосвязь и формируют единый синовиально-энтезиальный комплекс. В отличие от ревматоидного артрита, при котором основной патологический процесс проходит в синовиальной оболочке, при спондилоартритах основной морфологических изменений являются энтезиты, а развивающийся артрит (синовит) является вторичным по отношению к энтезитам. Энтезит выявляется у 30–50 % пациентов со спондилоартритами и ассоциируется с более высокой активностью, высокими показателями боли и худшим качеством жизни. Наличие энтезитов у больных псориатическим артритом ассоциируется с пораже-

нием осевых и периферических суставов, высокой вероятностью анкилозирования, высокой активностью заболевания, выраженными болями, ухудшением качества жизни и функционального состояния, нарушением сна. Кроме того, энтезит рассматривается как предвестник негативного прогноза заболевания и может предсказывать меньшую вероятность достижения ремиссии и низкой активности. Энтезиальное воспаление возникает в результате механического и/или инфекционного стресса, приводя к активации простагландина E₂ и интерлейкина-23 с последующей вазодилатацией и активацией Т-клеток и врожденных лимфоидных клеток типа 3. Дальнейшее воспаление в результате активации врожденного иммунитета характеризуется высвобождением фактора некроза опухолей и интерлейкина-17, что приводит к притоку иммунных клеток, таких как полиморфноядерные нейтрофилы. Пролиферация мезенхимы под влиянием интерлейкина-17 и -22 характеризуется активацией и пролиферацией резидентных мезенхимальных стволовых клеток надкостницы. Лечебные стратегии остаются неопределенными при энтезитах. Чаще всего используют нестероидные противовоспалительные препараты, локальные инъекции глюкокортикоидов, апремиласт, а также таргетные препараты — ингибиторы фактора некроза опухоли и интерлейкинов-17 и -23.

Ключевые слова: энтезит; спондилоартрит; псориатический артрит; синовиально-энтезиальный комплекс; простагландин E₂; воспаление; патогенез; лечение; обзор

Поворознюк В.В., Мусієнко А.С., Заверуха Н.В., Ткачук А.А.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, м. Київ, Україна

Ефективність та безпечність лікування препаратом Фастум® гель у хворих із болем у нижній ділянці спини

Резюме. *Метою* дослідження було вивчення ефективності й безпечності терапії препаратом Фастум® гель у хворих із болем у нижній ділянці спини (БНДС) на тлі дегенеративно-дистрофічних змін хребта. **Матеріали та методи.** Обстежені 24 особи чоловічої та жіночої статі віком 50–69 років із БНДС тривалістю понад 14 дів із подальшим розподілом на дві групи. Група I — 12 пацієнтів, які застосовували кетопрофен у вигляді аплікацій тонким шаром на поперекову ділянку 2 рази на добу протягом 10 дів. Група II — 12 пацієнтів, яким проводили аплікації вазеліну тонким шаром на ту ж ділянку 2 рази на добу протягом 10 дів. Пацієнти застосовували досліджувані препарати як монотерапію. Обстеження проводили перед початком терапії й на 10-ту і 20-ту добу лікування. **Результати.** У пацієнтів, які застосовували аплікації з кетопрофеном, вірогідно знижувалась інтенсивність болю за всіма чотирма складовими візуально-аналогової шкали та опитувальником Роланда — Морріса. Водночас вірогідно покращувалися функціональні можливості за результатами тесту Шобера ($t = 3,54, p = 0,005$) й Томаєра ($t = 3,08, p = 0,01$). Показники якості життя відповідно до шкали EuroQol-5D в пацієнтів, які застосовували локальну форму кетопрофену, вірогідно поліпшилися на 45 % ($t = 4,19, p = 0,002$), а життєдіяльність за результатами анкети Освестрі — на 39,3 % через 10 дів лікування ($t = 3,9, p = 0,002$). 75 % пацієнтів основної групи й 33,3 % групи порівняння оцінили ефективність лікування як високу за індексом Лікерта. В обох групах не був зареєстрований жодний локальний і системний побічний ефект. **Висновки.** Застосування монотерапії кетопрофеном гелем вірогідно знижувало інтенсивність больового синдрому й поліпшувало функціональні можливості хворих із БНДС. Відсутність побічних ефектів при лікуванні препаратом свідчить про його високий профіль безпечності для пацієнтів.

Ключові слова: біль у нижній ділянці спини; локальна форма; кетопрофен гель

Вступ

Біль у нижній ділянці спини (БНДС) локалізується між нижньою частиною 12-ї пари ребер і горизонтальною сідничною складкою [1] й зазвичай супроводжується болем в одній або обох нижніх кінцівках [2]. На думку деяких учених, БНДС є одним із найбільш давніх захворювань, що з'явилося паралельно з тим, як людина почала ходити [3].

Біль у нижній ділянці спини є надзвичайно поширеним симптомом серед населення всіх вікових груп — від дітей до осіб літнього віку [3]. Він супроводжується значним обмеженням активності пацієнтів і негативно впливає на якість їх повсякденного життя [4]. Зазвичай він не призводить до інвалідизуючих наслідків і в значній частині пацієнтів зникає протягом 14 днів [5]. БНДС поширений у всьому світі: у країнах із висо-

ким, середнім і низьким рівнем доходу [2]. Він є причиною значних економічних витрат, пов'язаних із наданням медичної допомоги й утратою працездатності [3], і перевищує витрати, пов'язані із захворюваннями серцево-судинної системи, раком і діабетом [6]. Якщо гострий біль у нижній ділянці спини стає хронічним, це може бути серйозною медичною й соціально-економічною проблемою [5].

Успіх лікування БНДС залежить від ідентифікації причини його виникнення й вибору відповідної тактики лікування [5]. Діапазон його етіологічних чинників є достатньо широким. БНДС може бути як короткочасним клінічним проявом, так і першим симптомом серйозної патології попереково-крижової ділянки й у 5 % випадків вимагає невідкладної лікарської допомоги (онкологічний процес, метастатичне ураження

хребта, травми, інфекційне ураження тощо) [3]. У 4 % пацієнтів причиною БНДС є переломи тіл хребців [7], у 5–10 % випадків він пов'язаний з ураженням корінців спинномозкових нервів (унаслідок грижі міжхребцевого диска, стенозу спинномозкового каналу або синдрому кінського хвоста). Крім вищеописаного, причиною БНДС може бути іррадіюючий біль від органів малого таза (ендометріоз, пухлини, кісти яєчників, гіпертрофія простати), захворювань сечовидільної системи (сечокам'яна хвороба) [3, 5]. Але в переважній більшості пацієнтів (80–90 %) БНДС є результатом механічного і статичного впливу на хребет і його прилеглі структури [3], метою лікування цих пацієнтів є зменшення інтенсивності більового синдрому.

Відповідно до сучасних рекомендацій під час збору анамнезу й фізичного огляду пацієнтів із БНДС слід перевіряти наявність «червоних прапорців», або сигналів тривоги більш серйозної основної патології [7]. Їх перелік різниться, проте спільними ознаками є: вік пацієнтів до 20 або понад 55 років, біль за грудиною, нічний біль або біль у стані спокою, втрата маси тіла, неврологічні порушення із залученням множинних дерматомів, прогресивним моторним дефіцитом, втрата працездатності й наявність в анамнезі онкологічних захворювань, травм, імунодефіцитних станів, тривале застосування глюкокортикостероїдів [5, 7].

Якщо симптоми «червоних прапорців» відсутні, препаратами першої лінії є ацетамінофен та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [8, 9]. Серед НПЗП найкращий профіль безпеки мають локальні форми (гелі, креми, пластирі, спреї), що зумовлене відсутністю системного впливу. Механізм дії цих засобів обумовлений не лише протизапальною дією, а й стимуляцією нервових закінчень у шкірі [10].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності й безпечності терапії препаратом Фастум® гель у хворих із болем у нижній ділянці спини на тлі дегенеративно-дистрофічних змін хребта.

Матеріали та методи

Клінічне дослідження проводили за обмеженою програмою як відкрите контрольоване паралельне рандомізоване порівняльне, відповідно до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України до обмежених клінічних досліджень, схвалене етичною комісією Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 35/20 від 17.12.2020).

Пацієнти після детального роз'яснення умов участі в дослідженні й ознайомлення з «Листом інформації для пацієнта» підписували письмову згоду на участь у дослідженні.

Основним препаратом, що використовували в дослідженні, був Фастум® гель (1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г), виробник «А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.». Крім кетопрофену, препарат містить такі активні допоміжні речовини: карбомер 940, етанол 96%, неролієвий ароматизатор, лавандиновий ароматизатор, триетаноламін та очищена вода. Карбо-

мер 940 є унікальною гелевою основою, що забезпечує потужний трансдермальний транспорт кетопрофену до глибоко локалізованих уражених ділянок. Ароматизатори синтезуються з речовин природного походження і надають гелю приємний аромат. Триетаноламін є низькомолекулярним аміноспиртом, що виконує функцію стабілізатора кислотності та є спеціальним емульгатором олій, що забезпечує оптимальний рН і збільшує проникну здатність кетопрофену.

Характеристика обстежених пацієнтів

Дослідження проводили у відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» із залученням 24 осіб чоловічої та жіночої статі віком 50–69 років із БНДС тривалістю понад 14 днів на тлі дегенеративно-дистрофічних змін хребта. Пацієнти були розподілені на дві групи: група I — 12 пацієнтів, які використовували терапію препаратом кетопрофену у вигляді аплікацій тонким шаром на поперекову ділянку 2 рази на добу протягом 10 діб, і група II — 12 пацієнтів, які застосовували аплікації вазеліну тонким шаром на ту ж ділянку 2 рази на добу протягом 10 діб. Пацієнти з БНДС застосовували досліджувані препарати як монотерапію. На момент включення в дослідження пацієнти не приймали НПЗП протягом 2 тижнів або глюкокортикоїдів протягом 4 тижнів. Діагноз встановлювали на основі скарг пацієнта на БНДС (вираженість болю > 40 мм за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ)), даних клінічного й рентгенологічного обстеження (підтвердження дегенеративно-дистрофічних змін хребта).

У дослідження не включали пацієнтів із болем іншого генезу, відомою гіперчутливістю до кетопрофену, його метаболітів і/або до будь-якого компонента препарату, а також з алергічними реакціями на будь-які НПЗП в анамнезі; гострою виразковою хворобою шлунка або кишечника, гастроінтестинальною кровотечею або перфорацією; гострою або тяжкою серцевою недостатністю; порушенням функції печінки або нирок.

Методи дослідження

Оцінку більового синдрому проводили за допомогою чотирискладової ВАШ та опитувальника Роланда — Морріса «Біль у нижній ділянці спини й порушення життєдіяльності» (Roland M., Morris R., 1983) тричі: до початку терапії, на 10-ту і 20-ту добу. Чотирискладова ВАШ включає 4 питання:

1. Наскільки інтенсивний біль ви відчуваєте просто зараз?
2. Який ваш найбільш типовий або середній рівень болю?
3. Який ваш рівень болю в найкращі періоди хвороби (як близько до нуля)?
4. Який ваш рівень болю в найгірші періоди хвороби (як близько до десяти)?

Для оцінки ступеня порушення життєдіяльності, зумовленого патологією хребта, використовували анкету

Освестрі (Oswestry Disability Index, 1980). Самопочуття пацієнта, пов'язане із захворюванням, оцінювали за індексом Лікерта, якість життя — за шкалою EuroQoL-5D. Рухливість хребта вивчали шляхом проведення бокових нахилів (вправо-вліво), за допомогою тестів Томаєра та Шобера.

Клінічне обстеження, антропометричні виміри (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла) і функціональні тести проводили перед початком терапії, а також на 10-ту і 20-ту добу лікування.

Оцінку переносимості й безпечності вивчали методом контролю побічних явищ і реакцій на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів пацієнта, об'єктивних даних, отриманих дослідником при обстеженні.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 10.0. Для проведення статистичного аналізу використовували t-критерій Стьюдента для споріднених і незалежних вибірок. Результати статистичного аналізу подані у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє значення, SD — стандартне відхилення. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

На момент початку дослідження не були зареєстровані відмінності між групами за віком та антропометричними даними (табл. 1).

До початку терапії в групі пацієнтів, які отримували аплікації з кетопрофеном, 6 осіб (50 %) відзначали максимальний рівень болю (від 7 до 10 балів) за ВАШ, 6 осіб (50 %) — помірну інтенсивність болю на момент обстеження (від 4 до 6 балів). Максимальний рівень болю (від 7 до 10 балів) у «найгірші періоди хвороби»

відзначили 11 осіб (91,7 %), середній рівень болю (від 4 до 6 балів) — 1 особа (8,3 %). У групі порівняння до початку терапії 4 пацієнти (33,3 %) відзначили максимальний рівень болю (від 7 до 10 балів) «просто зараз» за ВАШ, а 8 осіб (66,7 %) — середній рівень (від 4 до 6 балів). У «найгірші періоди хвороби» максимальний рівень болю (від 7 до 10 балів) відзначили 9 осіб (75 %), середній рівень (від 4 до 6 балів) — 3 особи (25 %).

На 10-ту добу терапії кетопрофеном зафіксоване вірогідне зменшення вираженості больового синдрому згідно з чотирискладовою ВАШ: «болю просто зараз» — на 47,4 % ($t = 5,29$, $p = 0,001$), «середнього рівня болю» — на 26,1 % ($t = 3,46$, $p = 0,005$), «болю в найкращі періоди хвороби» — на 29,0 % ($t = 2,55$, $p = 0,03$), «болю в найгірші періоди хвороби» — на 24,0 % ($t = 3,13$, $p = 0,01$) (рис. 1А). У групі порівняння зафіксоване вірогідне зменшення інтенсивності больового синдрому лише за показниками ВАШ «біль просто зараз» — на 24,0 % ($t = 2,88$, $p = 0,01$) та «найгірші періоди хвороби» — на 14,4 % ($t = 4,31$, $p = 0,001$). Змін показників «середній рівень болю» та «біль у найкращі періоди хвороби» через 10 та 20 днів спостереження не було встановлено (рис. 1Б).

У групі пацієнтів, які отримували аплікації з кетопрофеном, зареєстроване вірогідне зменшення інтенсивності больового синдрому не лише за ВАШ, а й за результатами опитувальника Роланда — Морріса, що становило 41,0 % через 10 днів лікування, тоді як серед пацієнтів групи порівняння — лише 5,1 % (рис. 2).

Після проведеного лікування пацієнти основної групи, які отримували препарат кетопрофен, відмітили вірогідне поліпшення життєдіяльності за результатами анкети Освестрі на 39,3 % через 10 днів лікуван-

Таблиця 1. Антропометричні характеристики обстежених пацієнтів

Показники	Група I	Група II	t	p
Вік, роки	59,7 ± 6,1	62,4 ± 6,5	1,0	0,3
Маса, кг	77,8 ± 14,7	74,4 ± 8,0	0,7	0,5
Зріст, см	165,7 ± 10,1	160,6 ± 5,9	1,5	0,1
Індекс маси тіла, ум.од.	28,3 ± 4,6	28,9 ± 3,4	0,4	0,7

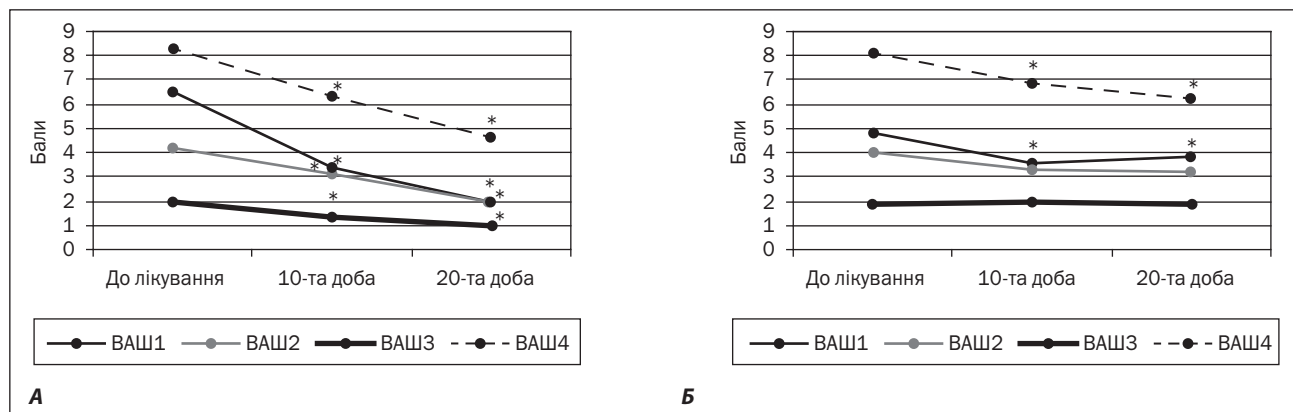


Рисунок 1. Показники інтенсивності больового синдрому за чотирискладовою візуально-аналоговою шкалою на тлі лікування: А — у групі лікування препаратом кетопрофен; Б — у групі порівняння

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з вихідними показниками.

ня ($t = 3,9$, $p = 0,002$), а в групі порівняння динаміка показника становила лише 9,0 % ($t = 5,2$, $p = 0,0003$) (рис. 3).

Оцінка якості життя пацієнтів за шкалою EuroQol-5D виявила вірогідні відмінності лише в групі пацієнтів, які отримували лікування кетопрофеном, через 10 та 20 діб (рис. 4).

В основній групі встановлене вірогідне поліпшення результатів тесту Томаєра на 44,5 % ($t = 3,08$, $p = 0,01$). Так, перед початком терапії кетопрофеном відстань від кінця 3 (середніх) пальців витягнутих верхніх кінцівок до підлоги при максимальному нахилі обстежуваного вперед становила $11,4 \pm 9,3$ см, тоді як через 10 днів від початку лікування — $6,3 \pm 7,4$ см (рис. 5А), а через 20 днів — $6,4 \pm 8,2$ см (рис. 5Б).

Після проведеного лікування також виявлене вірогідне поліпшення рухомості поперекового відділу хребта за результатами тесту Шобера ($t = 3,54$, $p = 0,005$). У групі пацієнтів, які отримували аплікації кетопрофену, спостерігалася більш виражена динаміка на 10-ту добу терапії — відстань між двома відміченими точками збільшилася з $13,8 \pm 0,4$ см до $14,5 \pm 0,5$ см, а в групі порівняння не виявлено вірогідних відмінностей (рис. 6). Також відзначене поліпшення рухомості хребта в сторони за результатами тесту нахилів вправо/вліво ($t = 3,92$, $p = 0,002$, та $t = 3,44$, $p = 0,005$).

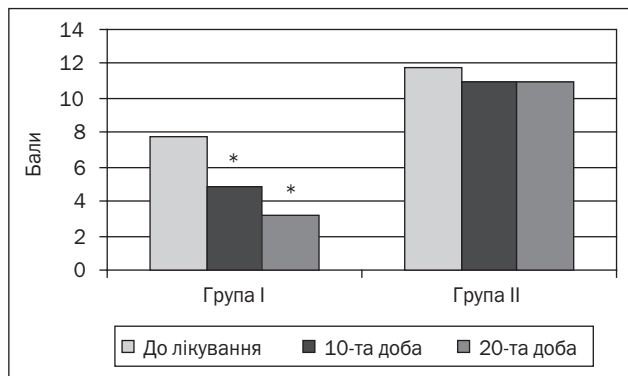


Рисунок 2. Показники інтенсивності больового синдрому за опитувальником Роланда — Морріса на тлі лікування препаратом кетопрофен

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з вихідними показниками.

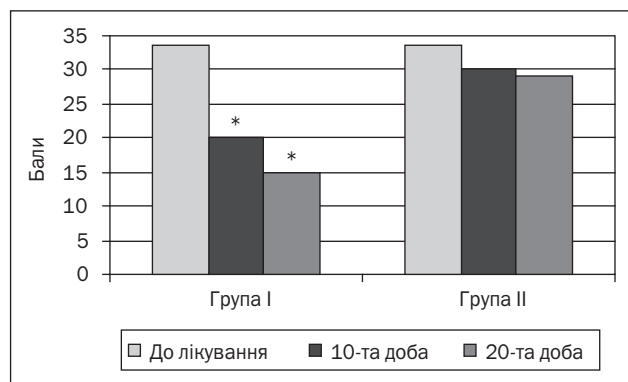


Рисунок 3. Показники життєдіяльності за анкетною Освестрі на тлі лікування препаратом кетопрофен

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з вихідними показниками.

Безпечність та переносимість препарату кетопрофен. Під час опитування пацієнтів, які використовували для лікування препарат кетопрофен, не було зареєстровано жодного локального (подразнення ділянки нанесення НПЗП, сухість шкіри, почервоніння, свербіж, набрякання) та системного (головний біль, диспепсія, діарея, сонливість, алергічні реакції) побічного ефекту. За індексом Лікерта оцінили ефективність лікування як високу 75 % пацієнтів основної групи та 33,3 % — групи порівняння.

Обговорення

Основною метою лікування пацієнта з БНДС є зменшення інтенсивності болю та поліпшення функціональної активності [11]. Відповідно до результатів нашого дослідження, застосування кетопрофену гелю сприяло вірогідному поліпшенню виконання функціональних тестів Томаєра на 44,5 % ($t = 3,08$, $p = 0,01$) та Шобера ($t = 3,54$, $p = 0,005$). Крім того, отримане вірогідне поліпшення рухомості хребта за результатами тесту нахилів вправо та вліво ($t = 3,92$, $p = 0,002$, та $t = 3,44$, $p = 0,005$). Водночас виявлене вірогідне зменшення вираженості больового синдрому відповідно до результатів аналізу показників ВАШ на 10-ту добу терапії кетопрофеном у всіх чотирьох складових частинах: «біль просто зараз» ($t = 5,29$, $p = 0,001$), «середній рівень болю» ($t = 3,46$, $p = 0,005$), «біль у найкращі періоди хвороби» ($t = 2,55$, $p = 0,03$) та «біль у найгірші періоди хвороби» ($t = 3,13$, $p = 0,01$). У групі пацієнтів, які отримували аплікації з кетопрофеном, зареєстроване вірогідне зменшення інтенсивності больового синдрому за даними опитувальника Роланда — Морріса на 41,0 % через 10 діб лікування, а серед пацієнтів групи порівняння — на 5,1 %.

Дослідження «Біль у Європі» продемонструвало його різноспрямований вплив на життя пацієнтів та їх психоемоційний стан: 13 % опитаних пацієнтів змушені були змінити роботу через біль, 19 % — втратили роботу, у 21 % діагностували депресію, а понад 40 % хворих повідомили про почуття безпорадності чи нездатності нормально мислити або функціонувати [12]. НПЗП є найбільш ефективними фармакологічними препаратами в лікуванні болю в хребті та суглобах [6].

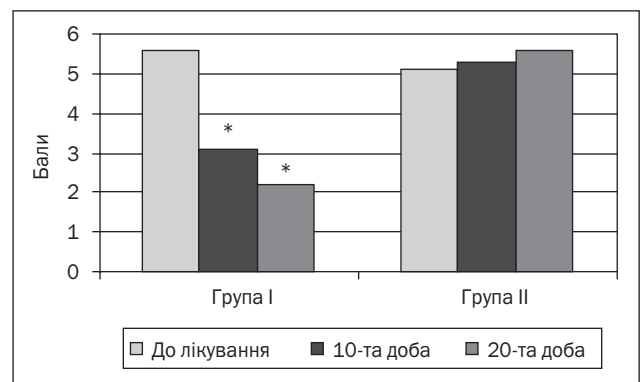


Рисунок 4. Показники якості життя за шкалою EuroQol-5D на тлі лікування препаратом кетопрофен

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з вихідними показниками.

Аналіз відповідей за опитувальником EuroQul-5D пацієнтів групи I нашого дослідження показав вірогідне поліпшення результату (ходьба, самообслуговування, повсякденна активність, інтенсивність болю та депресія) на 45 % ($t = 4,19, p = 0,002$). Також ми досягли вірогідного поліпшення життєдіяльності на 39,3 % через 10 діб лікування ($t = 3,9, p = 0,002$) за результатами анкети Освестрі. Це дозволяє нам зробити висновок про поліпшення якості життя пацієнтів на тлі лікування препаратом кетопрофен у локальній формі.

Місцеві НПЗП були розроблені як альтернатива пероральним. Вони є ефективними й можуть застосовуватися як препарати першої лінії за умови слабкої та помірної інтенсивності болю. Механізм досягнення анагетичної ефективності топічних НПЗП конкурує з пероральними. Місцеві препарати забезпечують ефективні знеболюючі концентрації в місці болю чи запалення, дозволяють уникнути при цьому системного розподілу препарату на фізіологічно активному рівні [13]. Швидкість відповіді в групі лікування місцевим НПЗП майже вдвічі перевищує показник у групі пероральних НПЗП [14].

Під час проведення порівняльної оцінки ефективності дев'яти місцевих НПЗП, які доступні в Європейському Союзі (гелі кетопрофен, диклофенак, флурбіпрофен, піроксикам та пластирі з кетопрофеном, диклофенаком, піроксикамом, ніфлумовою кислотою та ібупрофеном), найпотужніший протизапальний ефект виявили в обох форм кетопрофену. Проникність шкіри для препаратів оцінювали *in vitro* на шкірі мишей. Найкраще трансдермальне проникнення виявлене також у препаратах кетопрофену, що пояснює його високу протибольову активність [15].

На засіданні круглого столу Global Pain Faculty (Факультету глобального болю) резюмували, що локальні НПЗП не мають більшої частоти місцевих побічних явищ, ніж плацебо. У дослідженнях гострого та хронічного болю місцеві НПЗП добре переносилися з мінімальним ризиком системних побічних явищ. Особливо ефективні місцеві НПЗП для полегшення болю, якщо причиною його є спортивні травми та розтягнення [6]. Кетопрофен гель для місцевого застосування має властивість досягати вищої локальної концентрації в тканинах, ніж у плазмі [13].

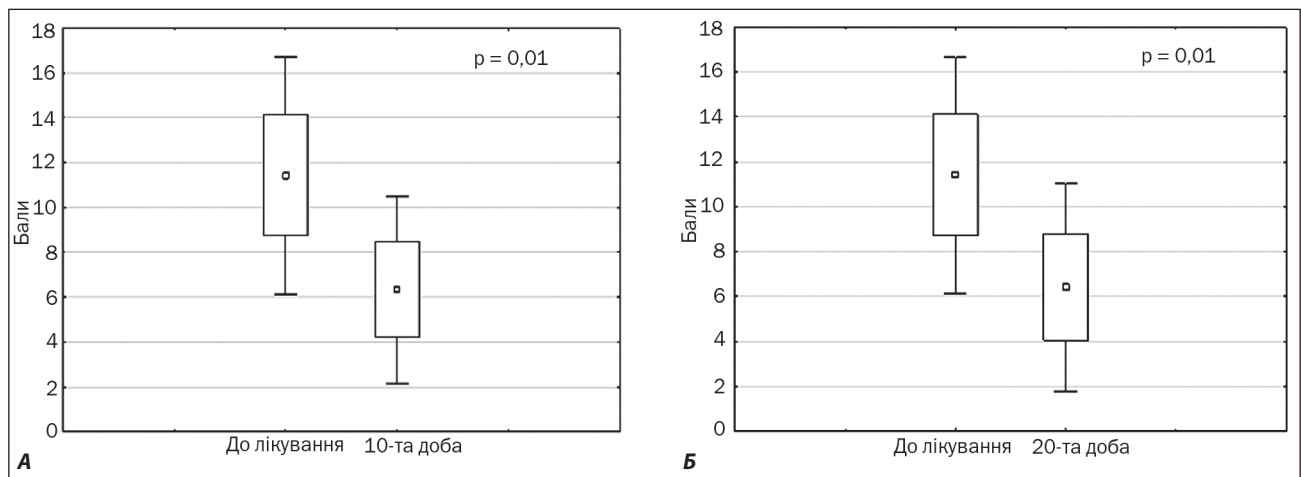


Рисунок 5. Результати тесту Томаєра до лікування, через 10 діб (А) і 20 діб (Б) від початку лікування препаратом кетопрофен

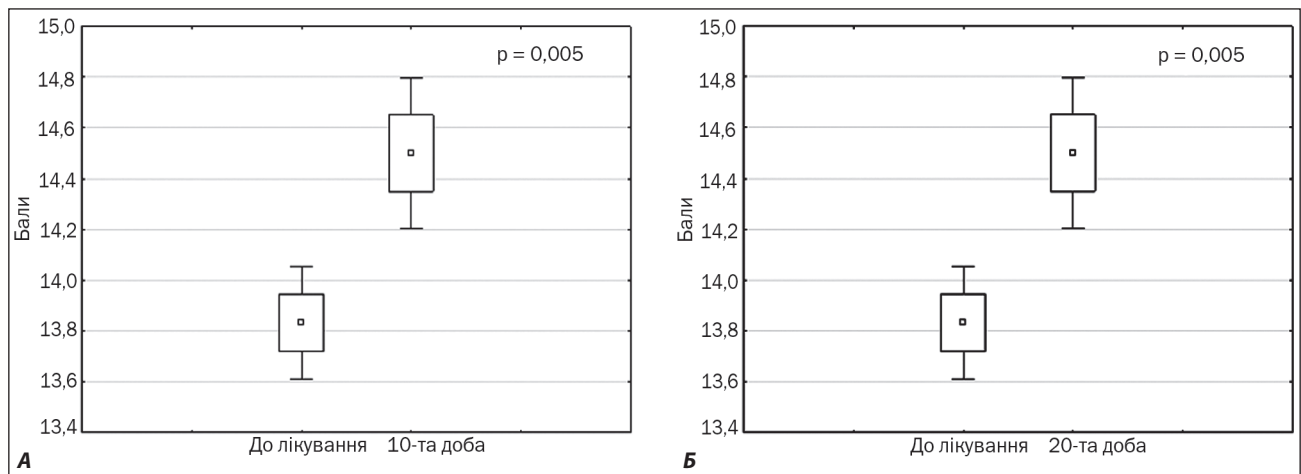


Рисунок 6. Результати тесту Шобера до лікування, через 10 діб (А) і 20 діб (Б) від початку лікування препаратом кетопрофен

Серед пацієнтів, які взяли участь у нашому дослідженні та використовували для лікування гель кетопрофен, не був зареєстрований жодний локальний чи системний побічний ефект. 75 % пацієнтів основної групи та 33,3 % групи порівняння оцінили ефективність лікування як високу.

Висновки

Аплікації з кетопрофеном у вигляді монотерапії вірогідно знижували інтенсивність больового синдрому та вірогідно поліпшували функціональні можливості хворих із болем у нижній ділянці спини на тлі дегенеративно-дистрофічних змін хребта. Відсутність побічних ефектів при лікуванні препаратом свідчить про його високий профіль безпечності для пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час написання статті.

Список літератури

1. Deyo R.A., Dworkin S.F., Amtmann D. et al. Report of the NIH task force on research standards for chronic low back pain. *Phys. Ther.* 2015. 95. e1-18. doi: 10.2522/ptj.2015.95.2.e1.
2. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018. 391. 2356-2367. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
3. Боженко Н.Л. Біль у спині: деякі аспекти діагностики та лікування. *Ліки України.* 2015. 4. 58-65.
4. Копчак О.О. The problem of lower back pain taking into account evidence-based medicine data. *Int. Neurol. J.* 2020. 16. 41-49. doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.202769.
5. Milica Katić I.Š. *Family Medicine.* Zagreb: Medicinska naklada, 2017. 31-39.
6. McMahon S.B., Dargan P., Lanan A., Wiffen P. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in

its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020. 37. 287-292. doi: 10.1080/03007995.2020.1847718.

7. Verhagen A.P., Downie A., Popal N., Maher C., Koes B.W. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur. Spine J.* 2016. 25. 2788-2802. doi: 10.1007/s00586-016-4684-0.

8. Back L., Urits I., Burshtein A., Sharma M. et al. *Other Pain* (A. Kaye and N. Vadivelu section editors) and *Treatment.* 2019. 1-10. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1.

9. Witenko C., Moorman-Li R., Motycka C. et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T.* 2014. 39. 427-435.

10. Stein H., Braun Y., Volpin G. Low back pain. *Orthopedics.* 2006. 29. 229-231. doi: 10.3928/01477447-20060301-08.

11. Last A.R., Hulbert K. Chronic low back pain: Evaluation and management. *South African. Fam. Pract.* 2010. 52. 184-192. doi: 10.1080/20786204.2010.10873969.

12. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain.* 2006. 10. 287. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.

13. Rafanan B.S., Valdecañas B.F., Lim B.P., Malairungsakul A., Tassanawipas W., Shiyi C. et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag.* 2018. 8. 115-128. doi: 10.2217/pmt-2017-0047.

14. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A.P., Wiffen P.J. Topical NSAIDs for Chronic Musculoskeletal Pain in Adults. *Am. Fam. Physician.* 2016. 96. 573-574. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3. Copyright.

15. Komatsu T., Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012. 47. 890-5. doi: 10.1016/j.ejps.2012.08.016.

Отримано/Received 14.01.2021

Рецензовано/Revised 13.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

Information about authors

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

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

Nataliia Zaverukha, Junior 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/0000-0002-0181-2794>

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

V.V. Povoroznyuk, A.S. Musiienko, N.V. Zaverukha, A.A. Tkachuk
D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

Efficacy and safety of Ketoprofen Gel treatment in patients with low back pain

Abstract. Background. The purpose was to study the effectiveness and safety of Ketoprofen gel (Fastum gel) therapy in patients with low back pain (LBP) caused by degenerative-dystrophic changes of the spine. **Materials and methods.** 24 males and females aged 50-69 years with LBP lasting over 14 days were examined, with a

further division into two groups. Group I – 12 patients received thin ketoprofen applications on the lumbar region 2 times a day for 10 days. Group II – 12 patients who received thin applications of Vaseline on the same area 2 times a day for 10 days. Patients used the study drugs as a monotherapy. Examination was performed be-

fore the treatment initiation, after 10 and 20 days of treatment. **Results.** Patients receiving ketoprofen applications had a significantly reduced pain intensity registered by all four components of VAS and the Roland-Morris questionnaire. At the same time, the functional capacity by Schober ($t = 3.54$, $p = 0.005$) and Tomayer ($t = 3.08$, $p = 0.01$) tests was significantly improved. The quality of life according to the EuroQol-5D scale in patients who used the topical ketoprofen significantly increased by 45 % ($t = 4.19$, $p = 0.002$), and life expectancy according to the Oswestry question-

naire by 39.3 % after 10 days of treatment ($t = 3.9$, $p = 0.002$). 75 % of patients from the main group and 33.3 % from the comparison group assessed the effectiveness of treatment as high according to the Likert index. Neither group reported localized nor systemic side effects. **Conclusions.** Monotherapy of ketoprofen gel significantly reduced the intensity of pain and improved the functional capacity of patients with LBP. The absence of side effects during treatment indicates its high safety profile for patients.

Keywords: low back pain; topical form; ketoprofen gel

Поворознюк В.В., Мусиенко А.С., Заверуха Н.В., Ткачук А.А.

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Эффективность и безопасность лечения препаратом Фастум® гель у лиц с болью в нижней части спины

Резюме. Целью исследования было изучение эффективности и безопасности терапии препаратом Фастум® гель у лиц с болью в нижней части спины (БНЧС) на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. **Материалы и методы.** Обследованы 24 человека мужского и женского пола в возрасте 50–69 лет с БНЧС продолжительностью более 14 дней с последующим делением на две группы. Группа I — 12 пациентов, получавших кетопрофен в виде аппликаций тонким слоем на поясничную область 2 раза в сутки в течение 10 дней. Группа II — 12 пациентов, которым проводили аппликации вазелина тонким слоем на тот же участок 2 раза в сутки в течение 10 дней. Пациенты применяли исследуемые препараты в качестве монотерапии. Обследование проводили перед началом терапии и на 10-й и 20-й день лечения. **Результаты.** У пациентов, получавших аппликации кетопрофеном, достоверно снижалась интенсивность боли по четырем составляющим визуально-аналоговой шкалы и опроснику Роланда — Морриса. Вместе с этим достоверно

улучшались функциональные возможности согласно результатам теста Шобера ($t = 3,54$, $p = 0,005$) и Томайера ($t = 3,08$, $p = 0,01$). По результатам шкалы EuroQol-5D показатели качества жизни у пациентов, применявших локальную форму кетопрофена, достоверно улучшились на 45 % ($t = 4,19$, $p = 0,002$), на 39,3 % согласно анкете Освестри через 10 суток лечения ($t = 3,9$, $p = 0,002$). 75 % пациентов основной группы и 33,3 % группы сравнения оценили эффективность лечения как высокую согласно индексу Ликерта. В обеих группах не было зарегистрировано ни одного локального и системного побочного эффекта. **Выводы.** Кетопрофен гель в виде монотерапии достоверно снижал интенсивность болевого синдрома и улучшал функциональные возможности больных с БНЧС. Отсутствие побочных эффектов при лечении препаратом свидетельствует о его высоком профиле безопасности для пациентов.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; локальная форма; кетопрофен гель

Якубова Л.В., Снежицкий В.А., Вдовиченко В.П.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Экономическое обоснование затрат на снижение артериального давления при комплексной терапии артериальной гипертензии с приемом холекальциферола

Резюме. Целью исследования был расчет затрат на снижение артериального давления (АД) при комплексной терапии артериальной гипертензии (АГ) с приемом холекальциферола и без него. **Материалы и методы.** 154 пациента с АГ II степени были распределены в группу принимавших комбинированную антигипертензивную терапию и холекальциферол 2000 МЕ/сут (АГ(+Х)) и группу сравнения (АГ(-Х)). Измеряли офисное артериальное давление, уровень общего витамина D в крови. Рассчитывались затраты на медикаментозную терапию. **Результаты.** При повторном обследовании уровень витамина D в крови повысился и в группе АГ(+Х) стал выше ($p = 0,0000001$), чем в группе АГ(-Х). Стоимость медикаментозной терапии на 1 человека в группе АГ(+Х) была выше, чем в группе АГ(-Х) (106,8 и 91,5 \$ соответственно), однако стоимость снижения 1 мм рт. ст. систолического артериального давления (САД) в группе АГ(+Х) была на 3,9 \$ меньше, чем в группе АГ(-Х). Прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут на протяжении 3 мес. позволяет достичь оптимального уровня витамина D в организме в 83 % случаев независимо от антигипертензивной терапии. Прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут от 6,5 до 12 мес. позволяет достичь оптимального уровня витамина D в крови в 100 % случаев. Наибольшая динамика повышения уровня 25(OH)D в крови в ответ на прием холекальциферола наблюдается при исходном его уровне < 20 нг/мл. **Выводы.** Экономические затраты на снижение САД с более частым достижением его целевых значений были наименьшими при комплексной терапии с использованием холекальциферола, особенно в сочетании с диуретиком. Кроме того, при комплексной терапии мы получили коррекцию не только АД, но и статуса витамина D в организме.

Ключевые слова: витамин D; артериальная гипертензия; затраты; экономическая эффективность; холекальциферол; артериальное давление

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30–45 %, а среди лиц старше 60 лет достигает 60 % [1]. К сожалению, в настоящее время, несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, менее 50 % пациентов, которые принимают терапию, достигают показателей офисного систолического артериального давления (САД) ниже 140 мм рт. ст. [1, 2]. Уровень САД ≥ 140 мм рт. ст. ассоциирован с развитием смертности и инвалидности в ~70 % случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, происходит вследствие ишемической болезни сердца (4,9 млн), геморрагических (2,0 млн) и ишемических инсультов (1,5 млн) [3]. Как офисные, так и внеофисные значения АД имеют независимую и непрерывную взаимос-

вязь с частотой инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, фибрилляции предсердий, а также с терминальной почечной недостаточностью, когнитивной дисфункцией и деменцией [4–7]. Результаты как предыдущих, так и недавних метаанализов указывают, что снижение САД ниже 140 мм рт. ст. способствует уменьшению относительного риска всех сердечно-сосудистых событий (включая смертность); аналогичный положительный эффект наблюдался при снижении САД ниже 130 мм рт. ст. [8]. Данные недавнего метаанализа показали, что при исходном уровне САД выше 160 мм рт. ст. его снижение на каждые 10 мм рт. ст. до 130–139 мм рт. ст. способствовало уменьшению частоты основных сердечно-сосудистых событий и смерти [9]. Установленный положительный эффект

снижения САД до 130 мм рт. ст. послужил основанием для пересмотра его целевых значений у пациентов с АГ, что и отмечено в последних Европейских рекомендациях по лечению АГ (2018 г.) [10].

Согласно публикациям последних лет, D-гиповитаминоз имеют свыше 1 миллиарда людей в мире [11, 12], что подчеркивает неизбежно высокую коморбидность с АГ. Результаты нескольких метаанализов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали достоверное снижение как САД ($-6,2$ ($-12,32$; $-0,04$) мм рт. ст.), так и диастолического артериального давления (ДАД) ($-3,1$ ($-5,5$; $-0,6$) мм рт. ст.) у лиц с АГ при приеме препаратов витамина D по сравнению с плацебо [13–15]. Наибольший эффект в снижении САД (на 14 мм рт. ст. по сравнению с плацебо) получен на фоне однократного применения эргокальциферола в дозе 100 000 МЕ в плацебо-контролируемом исследовании [16]. Применение холекальциферола в дозе 2000 и 4000 МЕ/сут привело к снижению САД на 3,4 и 4,0 мм рт. ст. соответственно ($p = 0,04$) [14]. Несмотря на то что данные клинических исследований, оценивающих эффективность препаратов витамина D в снижении АД, неоднозначны, D-гиповитаминоз нуждается в коррекции. Учитывая, что применение холекальциферола дает возможность получения эффекта в снижении АД у пациентов с АГ, этот шанс следует использовать для повышения эффективности терапии обоих заболеваний.

Целью исследования был расчет затрат на снижение АД при комплексной антигипертензивной терапии АГ с приемом холекальциферола и без него.

Материалы и методы

Нами проведено проспективное контролируемое рандомизированное сравнительное одноцентровое клиническое исследование пациентов с эссенциальной АГ II степени. Верификацию диагноза АГ проводили согласно Европейским рекомендациям [17]. Критериями исключения из исследования были: симптоматическая АГ, наличие острой коронарной или цереброваскулярной патологии на момент обследования, острые воспалительные заболевания, хроническая сердечная недостаточность выше II ФК (NYHA), гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема противоаритмических препаратов, прием глюкокортикостероидов, саркоидоз, активная форма туберкулеза легких, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, активный воспалительный процесс любой локализации, хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина 60 мл/мин и ниже, нарушения функции печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, анемия и другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ГрГМУ. По мере включения в исследование был сформирован алфавитный список из 154 пациентов. Каждому второму пациенту независимо от исходно-

го уровня витамина D в крови в дополнение к антигипертензивной терапии был назначен витамин D в виде лекарственного средства холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут. Эти пациенты составили основную группу (АГ(+X)). На протяжении 3 мес. холекальциферол принимали 78 человек, продолжили прием до 6 мес. 20 человек, и 9 пациентов продолжали принимать препарат в среднем $8,7 \pm 2,1$ мес. Группу сравнения (АГ(-X)) составили пациенты, не принимавшие холекальциферол. Все пациенты обследовались при включении в исследование (исходно) и повторно минимум через 12 мес. и максимум через 18 мес. (в среднем через $15,4 \pm 1,9$ мес.). Полностью закончили участие в исследовании 78 пациентов группы АГ(+X) и 76 больных из группы АГ(-X).

Оценка обеспеченности организма витамином D проводилась по уровню общего витамина D (25(OH)D total) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на базе научно-исследовательской лаборатории ГрГМУ с применением оригинальных реагентов DRG (Марбург, Германия). Уровень 25(OH)D в крови ниже 20 нг/мл расценивался как дефицит, 20–30 нг/мл — как недостаточность и 30–80 нг/мл — как оптимальный для организма.

Источником информации о ценах на лекарственные средства в Республике Беларусь послужила электронная база данных информационной службы «Фармасервис» (www.tabletka.by). Количество дней лечения рассчитывалось при условии, что пациенты принимали изучаемый препарат в количестве не менее 90 % от назначенной дозы (0,9) в течение 80 % дней в году (0,8) [18].

Для оценки затрат на комплексную антигипертензивную терапию с учетом приема холекальциферола и диуретика пациенты были разделены на четыре группы:

- группа D(-)X(-) ($n = 52$) — не принимавшие ни диуретик в составе комбинированной антигипертензивной терапии, ни холекальциферол для коррекции уровня витамина D в организме;
- группа D(-)X(+) ($n = 47$) — не принимавшие диуретик, но получавшие холекальциферол 2000 МЕ/сут ежедневно;
- группа D(+)X(-) ($n = 24$) — не принимавшие холекальциферол, но получавшие диуретик в составе комбинированной антигипертензивной терапии;
- группа D(+)X(+) ($n = 31$) — принимавшие и диуретик, и холекальциферол 2000 МЕ/сут.

Длительность приема холекальциферола составила в группе D(-)X(+) $4,5 \pm 2,3$ мес., в группе D(+)X(+) — $4,4 \pm 2,2$ мес. и не различалась между группами.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0. Данные представлены в абсолютных значениях, в процентах, в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25–Q75), а также в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в зависимости от характера их распределения (по критерию Шапиро — Уилка). Связь между переменными представлена значением корреляции Спирмена (R). Рассчитывался

показатель «динамика» как разность значений после и до назначенной терапии. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

На протяжении проспективного наблюдения все пациенты находились на комбинированной антигипертензивной терапии, прием препаратов и их средние дозы в группах АГ(-Х) и АГ(+Х) представлены в табл. 1, из которой видно, что по принимаемым препаратам группы не различались.

Группы АГ(-Х) и АГ(+Х) были сопоставимы по возрасту ($51,1 \pm 8,7$ года и $52,0 \pm 6,0$ года соответственно), полу (59 женщин, 17 мужчин и 65 женщин, 13 мужчин соответственно), длительности АГ (5,0 (3,0–10,0) и 5,0

(3,0–10,0) года соответственно), индексу массы тела (31,2 (27,4–34,9) и 29,4 (25,8–33,0) кг/м² соответственно) и уровню 25(ОН)D в крови (табл. 2).

Частота встречаемости дефицита, недостаточности, оптимального содержания витамина D в организме в группах исходно не различалась, как представлено на рис. 1.

При обследовании в конце наблюдения оптимальный уровень витамина D определялся у 83 % обследованных в группе АГ(+Х) чаще ($p = 0,001$), чем в группе АГ(-Х), и чаще ($p = 0,00001$) по сравнению с исходными данными. Дефицит витамина D в группе АГ(+Х) встречался реже ($p = 0,0008$), чем в группе АГ(-Х), и по сравнению с исходными данными ($p < 0,00001$). В группе АГ(+Х) недостаточность диагностирована ре-

Таблица 1. Антигипертензивная терапия на протяжении проспективного наблюдения в группах АГ с приемом холекальциферола (+Х) и без его приема (-Х)

Препарат	АГ(-Х), n = 76	АГ(+Х), n = 78
Рамиприл, % Средняя доза, мг	78 8,5 (5,0–10,0)	82 7,5 (5,0–10,0)
Лозартан, % Средняя доза, мг	22 50,0 (50,0–100,0)	18 50,0 (50,0–100,0)
Индапамид, % Средняя доза, мг	21 1,59 ± 0,28	19 1,65 ± 0,36
Гидрохлортиазид, % Средняя доза, мг	58 13,8 ± 3,9	63 12,9 ± 2,3
Амлодипин, % Средняя доза, мг	18 5,0 (5,0–10,0)	16 5,0 (5,0–10,0)
Бисопролол, % Средняя доза, мг	24 5,0 (2,5–5,0)	18 5,0 (2,5–5,0)

Примечания (таблицы 1 и 2): АГ(-Х) — пациенты, получавшие холекальциферол вместе с гипотензивной терапией; АГ(+Х) — пациенты, получавшие только гипотензивную терапию.

Таблица 2. Затраты на антигипертензивную терапию, значения и динамика артериального давления и уровня витамина D в группах с приемом холекальциферола АГ(+Х) и без его приема АГ(-Х)

Показатель		АГ(-Х), n = 76	АГ(+Х), n = 78
25(ОН)D, нг/мл	исходно	21,2 (13,3–32,9)	23,2 (16,2–33,0)
	повторно	31,3 (24,5–39,7)*	41,9 (32,7–55,5)* ⁰
Δ 25(ОН)D, нг/мл		8,2 (2,6–16,3)	22,3 (7,6–34,9) ⁰
Затраты на антигипертензивную терапию в группе за весь период наблюдения		6952 \$	7793 \$
Затраты на прием холекальциферола		–	На всю группу +540 \$
Затраты на антигипертензивную терапию на 1 человека за весь период наблюдения		91,5 \$	106,8 \$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	исходно	140 (130–150)	150 (140–160) ⁰
	повторно	130 (120–140)*	130 (127,5–140)*
Δ систолического артериального давления, мм рт. ст.		-8,9 ± 14,7	-16,6 ± 18,8 ⁰
Затраты на снижение систолического артериального давления на 1 мм рт. ст. у 1 человека		10,3 \$	6,4 \$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	исходно	90 (80–97,5)	90 (90–100) ⁰
	повторно	80 (80–90)*	80 (80–90)*
Δ диастолического артериального давления, мм рт. ст.		-6,4 ± 9,9	-8,8 ± 11,4

Примечания: ⁰ — $p < 0,05$ по сравнению с группой АГ(-Х); * — $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными.

же по сравнению с исходными данными ($p = 0,006$), а между группами достоверно не различалась ($p = 0,25$). При повторном обследовании уровень 25(OH)D в крови повысился в обеих группах по сравнению с его исходными значениями, но в группе АГ(+X) стал достоверно выше ($p = 0,0000001$), чем в группе АГ(-X). Динамика его прироста в группе АГ(+X) была больше ($p = 0,000005$), чем в группе АГ(-X) (табл. 2).

Через 3 мес. приема холекальциферола наибольший прирост 25(OH)D в сыворотке крови (27,8 (19,2–40,9) нг/мл) был у лиц с исходным дефицитом витамина D — 12,0 (8,1–16,3) нг/мл, и после терапии уровень 25(OH)D в крови составил 41,3 (36,7–50,0) нг/мл ($p = 0,000006$), как представлено на рис. 2.

У лиц с исходным дефицитом витамина D его оптимального уровня достигли 89 % обследованных. У лиц с недостаточностью 25(OH)D в крови исходно (24,4 (22,2–27,1) нг/мл) его уровень также достоверно ($p = 0,00001$) повысился — 40,3 (34,7–42,9) нг/мл, прирост составил 20,1 (7,8–34,9) нг/мл, оптимального уровня достигли 81 % обследованных. У лиц с оптимальным уровнем 25(OH)D в крови исходно (38,1 (33,7–44,1) нг/мл) не произошло достоверного повышения его уровня — 46,2 (43,2–48,3) нг/мл, прирост — 1,4 (-4,6–16,4) нг/мл. Превышения верхней границы оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови не было.

При повторном обследовании в обеих группах произошло снижение как САД, так и ДАД, при этом в группе АГ(+X) снижение САД было более выраженным ($p = 0,005$), чем в группе АГ(-X) (табл. 2).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, на фоне проводимой терапии во всех группах произошло достоверное снижение как САД, так и ДАД по сравнению с их исходными значениями ($p < 0,05$ во всех случаях). По завершении исследования группы не различались по уровню САД и ДАД ($p > 0,05$ во всех случаях), при этом значение отрицательной динамики как САД, так и ДАД было максимальным в группе D(+)

X(+) и достоверно отличалось от аналогичного показателя во всех остальных группах. В конце наблюдения уровень 25(OH)D в крови достоверно ($p < 0,05$) повысился по сравнению с исходным в группах D(+X(+)) и D(-)X(+), в последней он стал достоверно выше по сравнению со всеми группами сравнения. В группе D(+X(+)) установлены корреляционные взаимосвязи как динамики САД ($R = 0,42$; $p = 0,02$), так и динамики ДАД ($R = 0,42$; $p = 0,02$) с длительностью приема холекальциферола.

Обсуждение

Как видно из представленных в табл. 2 расчетов, несмотря на то что в группе АГ(+X) имелись дополнительные затраты на холекальциферол и стоимость медикаментозной терапии на 1 человека была выше, чем в группе АГ(-X) (106,8 и 91,5 \$ соответственно), стоимость снижения 1 мм рт. ст. САД в группе АГ(+X) была на 3,9 \$ меньше, чем в группе АГ(-X). Поскольку в группе АГ(+X) САД снизилось в среднем на 16,6 мм рт. ст., то затраты 1 пациента на антигипертензивную терапию при комплексном лечении с холекальциферолом уменьшались на 64,74 \$ по сравнению с пациентом, получающим только антигипертензивное лечение. Целевых значений САД (< 140 мм рт. ст.) достигли 63,5 % пациентов в группе АГ(-X) и 79,5 % в группе АГ(+X) ($p = 0,03$). Целевых значений ДАД (< 90 мм рт. ст.) достигли 89,5 и 88,4 % пациентов соответственно ($p > 0,05$), динамика снижения ДАД между группами также не различалась. Таким образом, экономические затраты на снижение САД при более частом достижении его целевых значений были наиболее выгодными при комплексной терапии с использованием холекальциферола.

Анализ показателя «затраты — эффективность» для снижения АД с учетом приема диуретика в составе антигипертензивной терапии и холекальциферола показал, что наименьшими затратами на снижение 1 мм рт. ст. у 1 человека будут при включении в комплексную тера-

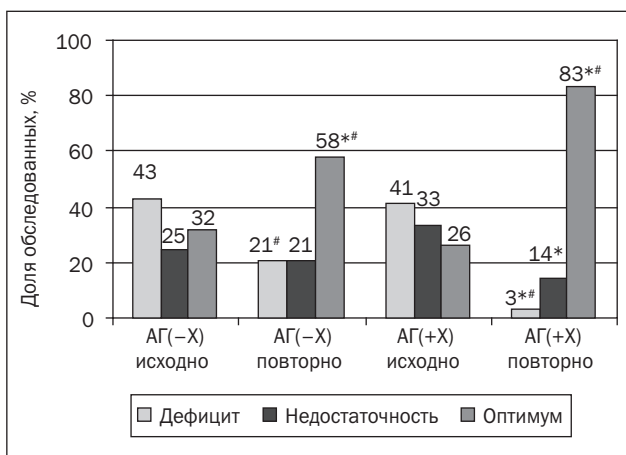


Рисунок 1. Частота встречаемости дефицита, недостаточности и оптимального содержания витамина D в группах обследованных с АГ

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; # — $p < 0,05$ при сравнении между группами.

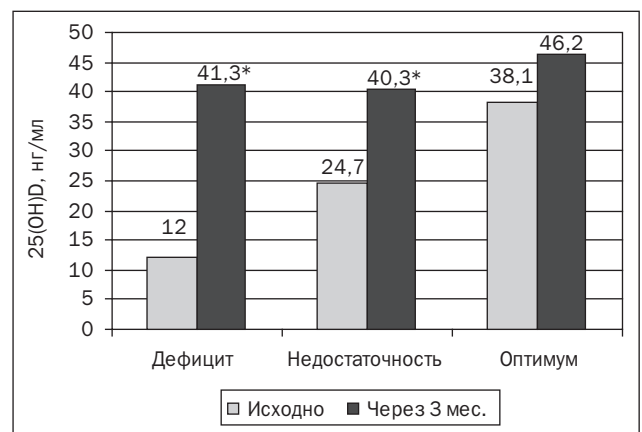


Рисунок 2. Медианы уровня 25(OH)D в крови, соответствующие исходно дефициту, недостаточности и оптимуму, и через 3 месяца приема холекальциферола в группе АГ(+X)

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

пию холекальциферола (табл. 3). Хотя добавление холекальциферола увеличивало стоимость медикаментозной терапии (129,5 \$ на 1 человека) в группе D(+X(+), однако в этой группе было наибольшее снижение САД (-27,4 мм рт. ст.). Соответственно, стоимость снижения 1 мм рт. ст. САД у 1 человека составила 4,7 \$. В то же время, хотя в группе D(-)X(-) стоимость медикаментозной терапии была наименьшей (82,0 \$ на 1 человека), САД в этой группе снижалось всего на 8,7 мм рт. ст. Это повышало затраты на снижение 1 мм рт. ст. в расчете на 1 человека до 9,4 \$, что было в два раза больше, чем в группе D(+X(+). В группе D(+X(-) стоимость медикаментозной терапии для снижения 1 мм рт. ст. САД у 1 человека составила 7,1 \$, что было на 2,4 \$ больше, чем в группе D(+X(+). Соответственно, для уменьшения САД на 27,4 мм рт. ст. снижение затрат в расчете на 1 человека составило 65,76 \$. Также менее выгодными оказались затраты на снижение 1 мм рт. ст. САД у 1 человека в группе D(-)X(+), в которой

затраты оказались в 2,3 раза выше — 10,6 против 4,7 \$ в группе D(+X(+). Как видно из представленных в табл. 3 данных, аналогичные результаты, но с меньшими цифрами экономической выгоды получены и для ДАД. Таким образом, очевидно, что экономические затраты на снижение САД и ДАД были наименьшими при комплексной терапии с использованием холекальциферола и диуретика, с наибольшим снижением АД в этой группе.

При назначении терапии АД врач всегда преследует несколько задач: достижение целевого АД, предотвращение гипертонических кризов, максимальное снижение общего риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов от них. Для последнего необходимо стабильное поддержание АД на целевом уровне, что крайне сложно в реальной клинической практике. В современных условиях пациенты часто навязывают врачу расчет экономических затрат при назначении им комплексной терапии. В медицин-

Таблица 3. Затраты на комплексную антигипертензивную терапию, значения и динамика артериального давления и уровня витамина D

Показатель		D(-)X(-)	D(-)X(+)	D(+X(-)	D(+X(+)
n		52	47	24	31
25(OH)D, нг/мл	исходно	24,9 (18,2–27,2)	22,8 (17,3–26,2)	17,4 (15,3–21,7)	23,5 (18,4–27,1)
	повторно	33,7 (29,2–42,2)	48,9 (31,3–58,2)* P ₀ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001	26,1 (13,3–33,8)	36,8 (30,4–47,6)*
Затраты на антигипертензивную терапию в группе за весь период наблюдения		4266 \$	4297 \$	2954,6 \$	3705,1 \$
Затраты на прием холекальциферола		–	+470 \$	–	+310 \$
Затраты на антигипертензивную терапию на 1 человека за весь период наблюдения		82 \$	101,4 \$	123,1 \$	129,5 \$
САД, мм рт. ст.	исходно	140,0 (130,0–140,0) p ₃ < 0,001	140,0 (140,0–150,0) p ₃ < 0,001	140,0 (130,0–155,0) p ₃ < 0,001	160,0 (150,0–160,0) p ₀ < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
	повторно	130,0 (120,0–140,0)*	130,0 (125,0–140,0)*	127,5 (120,0–137,5)*	130,0 (130,0–140,0)*
Δ САД, мм рт. ст.		-8,7 ± 16,1 p ₃ < 0,001	-9,6 ± 14,7 p ₃ = 0,0001	-17,3 ± 14,9 p ₃ < 0,001	-27,4 ± 17,9 p ₀ < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
Затраты на снижение САД на 1 мм рт. ст. у 1 человека		9,4 \$	10,6 \$	7,1 \$	4,7 \$
ДАД, мм рт. ст.	исходно	90,0 (80,0–100,0)	90,0 (90,0–100,0)	90,0 (87,5–92,5)	95,0 (90,0–100,0)
	повторно	80,0 (80,0–90,0)*	80,0 (80,0–90,0)*	80,0 (80,0–87,5)*	80,0 (80,0–90,0)*
Δ ДАД, мм рт. ст.		-6,40 ± 12,99 p ₃ = 0,04	-7,0 ± 10,4 p ₃ = 0,04	-8,6 ± 9,5 p ₃ = 0,04	-12,1 ± 11,2 p ₀ = 0,04 p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,04
Затраты на снижение ДАД на 1 мм рт. ст. у 1 человека		12,8 \$	14,5 \$	14,3 \$	10,7 \$

Примечания: * — $p < 0,05$ при сравнении исходных и повторных данных; p_0 — достоверность различий по сравнению с группой D(-)X(-); p_1 — достоверность различий по сравнению с группой D(-)X(+); p_2 — достоверность различий по сравнению с группой D(+X(-); p_3 — достоверность различий по сравнению с группой D(+X(+).

ских журналах не много публикаций, приводящих экономическую оценку назначенной терапии. Результаты наших расчетов свидетельствуют, что иногда более затратная, на первый взгляд, терапия может быть экономически более выгодной для достижения долгосрочных целей.

Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что комплексная терапия АГ с использованием холекальциферола ведет к коррекции не только АД, но и статуса витамина D в организме. Прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут на протяжении 3 мес. позволяет достичь оптимального уровня витамина D в организме в 83 % случаев, независимо от антигипертензивной терапии, и не изменяет содержание витамина D в крови при его исходно оптимальном уровне. Прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут от 6,5 до 12 мес. позволяет достичь оптимального уровня витамина D в крови в 100 % случаев. Наибольшая динамика повышения уровня 25(ОН)D в крови в ответ на прием холекальциферола наблюдается при исходном его уровне < 20 нг/мл.

Комплексная терапия АГ с использованием холекальциферола достоверно чаще сопровождается достижением целевых значений САД и экономически более выгодна, чем использование только антигипертензивной терапии. Наибольшее снижение как САД, так и ДАД, с меньшими экономическими затратами установлено при комплексной терапии с использованием холекальциферола и диуретика.

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

Информация о финансировании. Нефинансируемая научно-исследовательская работа.

Благодарности. Выражаем благодарность профессору В.В. Поворознюку, способствующему публикации статьи в журнале.

Информация о вкладе каждого автора: Якубова Л.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Снежикский В.А. — концепция и дизайн исследования; Вдовиченко В.П. — анализ полученных данных, написание текста.

Список литературы

1. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013. 310. 959-968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.

2. Banegas J.R., Lopez-Garcia E., Dallongeville J. et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur. Heart J.* 2011. 32. 2143-2152. doi: 10.1093/eurheartj/ehr080.

3. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017. 317. 165-182. doi: 10.1001/jama.2016.19043.

4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002. 360 (9349). 1903-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.

5. Lip G., Coca A., Kahan T., Boriani G. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2017. 3. 235-250. doi: 10.1093/europace/eux091.

6. Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A. et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol.* 2017. 74. 1246-1254. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658.

7. Rovio S.P., Pahkala K., Nevalainen J. et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. 69. 2279-2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.060.

8. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 2016. 34. 613-622. doi: 10.1097/HJH.0000000000000881.

9. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016. 387. 957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

10. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. 39 (33). 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

11. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013. 64. 319-327. doi: 10.5603/ep.2013.0012.

12. Jankovskaja L.V., Snezhickij V.A., Povoroznjuk V.V., Mojseenok A.G., Egorchenko N.P. Vzaimosvjaz' urovnja vitamina D s vozrastom, polom, diagnozom i faktorami serdechno-sosudistogo riska. *Med. zhurn.* 2017. 2 (60). 115-120. (in Russian).

13. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2011. 29 (4). 636-645. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9.

14. Forman J.P., Scott J.B., Ng K. et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hyperten-*

sion. 2013. 61 (4). 779-785. doi: 10.1161/HYPERTENSIO-NAHA.111.00659.

15. Witham M.D., Nadir M.A., Struthers A.D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens.* 2009. 27 (10). 1948-1954. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f075b.

16. Sugden J.A., Davies J.I., Witham M.D., Morris A.D., Struthers A.D. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet. Med.* 2008. 25 (3). 320-325. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02360.x

18. Mancia G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hyper-*

tension. 2013. 31 (7). 1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

19. Kozhanova I.N., Romanova I.S., Hapaljuk A.V., Stepanova M.D. Osnovy farmakojepidemiologicheskogo i farmakojekonomicheskogo analiza ispol'zovaniya lekarstvennyh sredstv pri hronicheskikh zabolevaniyah. *Uchebno-metodicheskoe posobie, Belorusskaja medicinskaja akademija posleddiplomnogo obrazovaniya.* 2006. 39. (in Russian).

Получено/Received 19.01.2021

Рецензировано/Revised 01.02.2021

Принято в печать/Accepted 13.02.2021 ■

Information about authors

L.V. Yakubova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus; e-mail: yankoviuda@yandex.by; http://orcid.org/0000-0001-7632-9695

V.A. Snezhitskiy, MD, PhD, Professor of the 1st Department of Internal Medicine, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus; e-mail: vsnezh@mail.ru

V.P. Vdovichenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus; e-mail: vmariposa60@yahoo.com

L.V. Yakubova, V.A. Snezhitskiy, V.P. Vdovichenko
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Economic justification of blood pressure lowering costs in the complex therapy of arterial hypertension with Cholecalciferol supplementation

Abstract. Background. The purpose of the study was to calculate the cost of lowering blood pressure (BP) in the complex antihypertensive therapy of arterial hypertension (AH) with and without Cholecalciferol. **Materials and methods.** 154 patients with grade II AH were divided into the AH(+)CH group receiving combined antihypertensive therapy plus Cholecalciferol in a dose of 2000 IU / day and into the comparison group — AH(−)CH. Office BP and total Vitamin D levels were measured. The costs of medication were calculated. **Results.** During the follow-up examination, the blood level of Vitamin D increased; in the AH(+)CH group getting higher ($p = 0.0000001$) than in the AH (−)CH group. The per capita cost of medication in the AH(+)CH group was higher than in the AH(−)CH group (\$ 106.8 and \$91.5, respectively); however, the cost of SBP reduction by 1 mmHg in the AH(+)CH group was \$ 3.9

lower than in the AH(−)CH group. The Cholecalciferol dose of 2000 IU/day for 3 months results in an optimum level of Vitamin D for 83 % cases, irrespective of antihypertensive therapy. The Cholecalciferol dose of 2000 IU/day from 6.5 to 12 months results in an optimum level of Vitamin D for 100 % cases. The greatest dynamics of increase in the level of 25(OH)D achieved in response to taking cholecalciferol occurs when its initial level is < 20 ng/ml. **Conclusions.** The economic costs of reducing SBP, with a more frequent achievement of its target values, were the lowest in combination therapy with Cholecalciferol, especially in combination with a diuretic. In addition, with complex therapy, we received not only a correction of blood pressure, but also of the Vitamin D status.

Keywords: Vitamin D; arterial hypertension; costs; cost-effectiveness; Cholecalciferol; blood pressure

Якубова Л.В., Снежицький В.О., Вдовиченко В.П.
Гродненський державний медичний університет, м. Гродно, Білорусь

Економічне обґрунтування витрат на зниження артеріального тиску при комплексній терапії артеріальної гіпертензії з прийомом холекальциферолу

Резюме. Метою дослідження був розрахунок витрат на зниження артеріального тиску (АТ) при комплексній терапії артеріальної гіпертензії (АГ) з прийомом холекальциферолу і без нього. **Матеріали та методи.** 154 пацієнта з АГ II ступеня були розподілені в групу, яка приймала комбіновану антигіпертензивну терапію і холекальциферол 2000 МО/добу (АГ(+X)), і групу порівняння (АГ(−X)). Вимірювали офісний артеріальний тиск, рівень загального вітаміну D в крові. Розраховувалися витрати на медикаментозну терапію. **Результати.** При повторному обстеженні рівень вітаміну D в крові підвищився і в групі АГ(+X) став вище ($p = 0,0000001$), ніж у групі АГ(−X). Вартість медикаментозної терапії на 1 людину в групі АГ(+X) була вищою, ніж у групі АГ(−X) (106,8 і 91,5 \$ відповідно), проте вартість зниження 1 мм рт. ст. систолічного артеріального тиску (САТ) в групі АГ(+X) була на 3,9 \$ менше, ніж у групі АГ(−X). Прийом холекальциферолу в дозі

2000 МО/добу протягом 3 міс. дозволяє досягти оптимального рівня вітаміну D в організмі в 83 % випадків незалежно від антигіпертензивної терапії. Прийом холекальциферолу в дозі 2000 МО/добу від 6,5 до 12 міс. дозволяє досягти оптимального рівня вітаміну D в крові в 100 % випадків. Найбільша динаміка підвищення рівня 25(OH)D в крові у відповідь на прийом холекальциферолу спостерігається при вихідному його рівні < 20 нг/мл. **Висновки.** Економічні витрати на зниження САТ з більш частим досягненням його цільових значень були найменшими при комплексній терапії з використанням холекальциферолу, особливо в поєднанні з діуретиком. Крім того, при комплексній терапії ми отримали корекцію не тільки АТ, але і статусу вітаміну D в організмі.

Ключові слова: вітамін D; артеріальна гіпертензія; витрати; економічна ефективність; холекальциферол; артеріальний тиск

Триполка С.А.¹, Егудина Е.Д.²¹Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», г. Харьков, Украина²Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

Клинический случай развития ретроперитонеального фиброза (болезни Ормонда) в практике ревматолога

Резюме. Забрюшинный (ретроперитонеальный) фиброз (РПФ) — редкое заболевание, характеризующееся разрастанием воспалительной и фиброзной ткани в забрюшинном пространстве. Обычно эти разрастания локализируются вокруг инфраренальной части брюшной аорты и подвздошных артерий, часто покрывая мочеточники или другие органы брюшной полости. Идиопатические заболевания составляют 70 % случаев. РПФ может быть ассоциирован с иммуноглобулином G4 (IgG4), что является причиной двух третей случаев идиопатического РПФ. Вторичный РПФ может развиваться вследствие инфекций, злокачественных новообразований, приема лекарственных препаратов, забрюшинного кровотечения или других заболеваний. Описан клинический случай идиопатического РПФ, вероятно, ассоциированного с IgG4, у пациента, прошедшего симптоматическое оперативное лечение в урологической клинике и продолжившего лечение у ревматолога патогенетической терапией (метилпреднизолон и мопетила микофенолат) со значительным улучшением. Для ревматологов данная патология представляет безусловный клинический интерес, поскольку, с одной стороны, в основе данных изменений лежат процессы, аналогичные таковым при системных заболеваниях соединительной ткани, а с другой стороны — это редкая патология, встречаемость РПФ составляет от 0,1 до 1,3 случая на 100 000 человек в год. Однако чаще такие пациенты сразу попадают на прием к врачам смежных специальностей (урологам, нефрологам, хирургам, сосудистым хирургам), что подчеркивает важность разбора такого клинического случая.

Ключевые слова: ретроперитонеальный фиброз; IgG4-ассоциированное заболевание; клинический случай; диагностика; лечение

Введение

Забрюшинный (ретроперитонеальный) фиброз (РПФ) — редкое заболевание, характеризующееся разрастанием воспалительной и фиброзной ткани в забрюшинном пространстве. Обычно эти разрастания локализируются вокруг инфраренальной части брюшной аорты и подвздошных артерий, часто покрывая мочеточники или другие органы брюшной полости [1]. Заболевание впервые было описано J.K. Ormond в 1948 году и названо его именем [2], можно встретить другие названия данной патологии: фиброзный периуретрит, пластический периуретрит, хронический периуретрит и фиброзный ретроперитонит. Различают первичный (идиопатический) и вторичный РПФ. Идиопатические заболевания составляют около 70 % случаев. РПФ мо-

жет быть ассоциирован с иммуноглобулином G4 (IgG4), что является причиной до двух третей случаев идиопатического РПФ [3]. Вторичный РПФ может развиваться вследствие инфекций, злокачественных новообразований, приема лекарственных препаратов, забрюшинного кровотечения или различных других заболеваний.

РПФ — это достаточно редкое заболевание. По данным разных авторов, частота идиопатических (первичных) заболеваний колеблется от 0,1 до 1,3 случая на 100 000 человек в год [4], чаще болеют лица в возрасте от 40 до 60 лет с преобладанием мужчин от 2 : 1 до 3 : 1. Некоторые авторы [5] пишут об увеличении риска развития РПФ под влиянием табачного дыма и асбеста.

Частота вторичного РПФ неизвестна. Более 70 % случаев приходится на идиопатический РПФ, кото-

рый является иммуноопосредованным заболеванием и может развиваться как самостоятельно, так и в рамках IgG4-ассоциированного заболевания. Среди факторов патогенеза выделяют генетические ассоциации с системой HLA-DRB1 антигенов, которые под влиянием факторов окружающей среды (асбест, курение) воздействуют на CD4+ Т-клетки аорты и забрюшинного пространства, повышая их способность к размножению и секреции интерлейкина (ИЛ) 6, который, в свою очередь, активирует В-клетки и фибробласты [6]. Также CD4+ Т-клетки секретируют ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), которые стимулируют пролиферацию и созревание В-клеток в плазматические клетки и, таким образом, могут приводить к преимущественному увеличению плазматических клеток, продуцирующих IgG4 [7].

Для ревматологов данная патология может представлять клинический интерес, поскольку в основе данных изменений лежат процессы, аналогичные таковым при системных заболеваниях соединительной ткани. В связи с этим приводим описание случая РПФ у пациента, который прошел симптоматическое оперативное лечение в урологической клинике и был направлен для проведения патогенетической терапии к ревматологу.

Клинический случай

Больной Б., 62 лет, обратился на прием к ревматологу в октябре 2020 года с жалобами на боли в поясничной области без связи с физической нагрузкой, общую слабость, головокружение, тошноту и рвоту после приема пищи и воды, ощущение сухости во рту, снижение веса на 6 кг за последний месяц из-за отсутствия аппетита, эпизоды повышения температуры тела до 37,2–37,5 °С, головную боль и повышение артериального давления до 180/120 мм рт.ст.

Считает себя больным с августа 2020 года, когда постепенно стал отмечать затруднение мочеиспускания, боль в нижних отделах живота и пояснично-крестцовом отделе позвоночника, тошноту и рвоту. Был обследован у семейного врача, который заподозрил патологию почек и направил пациента на консультацию к урологу. Находился на лечении в урологическом отделении с 4.09.2020 по 28.09.2020, где был установлен диагноз: двусторонний уретерогидронефроз, хроническая болезнь почек (ХБП) III–IV стадии, нефрогенная гипертензия, объемное новообразование забрюшинного пространства. Проведена пункционная нефростомия слева 17.09.2020 и справа 29.09.2020 (рис. 1, фото пациента).

Из анамнеза жизни — туберкулез, сахарный диабет, болезнь Боткина отрицает, у отца — инсульт. В 2000 году — аппендэктомия, перитонит, в 2007 году — циркумпизия по поводу фимоза, в 2010 году — герниопластика паховой грыжи слева и справа.

При осмотре — состояние тяжелое, положение вынужденное, передвигается на каталке из-за общей слабости и головокружения. Сознание ясное. Нормо-

стенического телосложения. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Над легкими на всем протяжении перкуторно ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости: правая — в IV межреберье по правому краю грудины, верхняя — в III межреберье по левой парастернальной линии, левая — в V межреберье по левой срединно-ключичной линии. При аускультации сердца — тоны приглушены, деятельность сердца ритмичная, нерезко выраженный акцент 2-го тона на аорте, артериальное давление 100/60 мм рт.ст. Пульс 88 ударов в 1 минуту, удовлетворительных свойств, ритмичный. Язык сухой, обложен бело-желтым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. В области обеих почек установлены нефростомы, в обоих мочеприемниках жидкость светло-желтого цвета (справа 300 мл, слева 1500 мл). Стул обычного цвета и консистенции, без патологических примесей. Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1 и 2.

Кроме вышепредставленных, пациенту были проведены следующие лабораторные исследования: 6.10.2020 — С-реактивный белок (СРБ) — 60 мг/л, ревматоидный фактор — 10 МЕ/мл, антинуклеарные антитела — 0,82 ЕД/мл (отрицатель-



Рисунок 1. Нефростомы у пациента с ретроперитонеальным фиброзом

Примечание: письменное информированное согласие и согласие на публикацию были получены от пациента.

Таблиця 1. Клинический анализ крови в динамике пациента Б.

Дата	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	ПЯ нейтрофилы, %	СЯ нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ, мм/ч
06.10.2020	4,04	114	10,3	266	1	71	1	0	22	5	43
20.10.2020	4,3	116	12,8	368	1	59	2	0	28	8	40
06.11.2020	4,2	124	9,8	324	2	60	1	0	32	5	22
10.12.2020	4,19	130	10,8	278	3	48	5	0	40	4	11

Примечания: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ПЯ — палочкоядерные; СЯ — сегментоядерные.

Таблиця 2. Биохимический анализ крови в динамике пациента Б.

Дата	Общий белок, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевая кислота, ммоль/л	Витамин 25(ОН)D, ммоль/л	Ферритин, нг/мл	Глюкоза, ммоль/л	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ, ед/л	АсАТ, ед/л	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л
06.10.2020	69,4	59	563,2	716,4	25,4	752	6,2	13,5	16,2	19,1	7,2	134,3
09.10.2020	77,5	32,6	345,3								4,85	138
12.10.2020		17,8	234,5			5,6					4,76	138
16.10.2020		14,3	207	426								
06.11.2020		11,8	205,7	368								
10.12.2020	78,2	10,0	151,1	380			5,8	16,7	22,4	12,0	4,2	134

Примечания: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза.

ный), раково-эмбриональный антиген — 1,64 нг/мл (отрицательный), железо — 16,4 мкмоль/л, общий холестерин — 4,73 ммоль/л, триглицериды — 1,55 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,46 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности — 2,57 ммоль/л, холестерин липопротеидов очень низкой плотности — 0,7 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 2,20; коагулограмма: международное нормализованное отношение — 0,95, протромбин по Квику — 107,4 %, протромбиновое время — 12,7, фибриноген плазмы — 5,6 г/л. С учетом эпидемиологической обстановки пациент был обследован на коронавирусную инфекцию IgM SARS-CoV2 — 0,19 ед. (отрицательный). 13.10.20 полимеразная цепная реакция к SARS-CoV2 — 0,19 ед. (отрицательный). У пациента выявлено повышение IgG — 300 мг/дл (норма — до 100 мг/дл).

Проведены следующие инструментальные исследования: рентгенограмма органов грудной клетки: без инфильтративных и воспалительных изменений; рентгенограмма грудного отдела позвоночника: деформирующий спондилез Th₅-Th₁₁, остеохондроз Th₇-Th₁₁, поясничного отдела позвоночника: распространенный деформирующий спондилез, спондилоартроз, остеохондроз L₁-L₃, признаки двустороннего сакроилеита. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений: данных в пользу сакроилеита не выявлено. Фиброгастродуоденоскопия: эрозивная гастропатия, эрозивный бульбит, язва луковицы двенадцатиперстной кишки с признаками налета фибрина. Электрокардиография: синусовая тахикардия, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Заключение мультidetекторной (64-срезовой) компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза с контрастированием (25.09.2020): объемный процесс забрюшинного пространства, средостения на исследуемом уровне, с инвазией мочеточника — признаки ретроперитонеального фиброза. Нижняя полая вена на уровне инфрапеченочной части расположена в толще инфильтративного компонента, просвет неравномерный. Правосторонний гидронефроз, левосторонняя пиелэктазия, состояние после левосторонней нефротомии. Забрюшинная лимфаденопатия. Гепатомегалия. Левосторонний небольшой гидроторакс. Магнитно-резонансная томография органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза с контрастированием (в динамике, 02.10.2020): признаки диффузного утолщения стенки аорты на всем протяжении с наличием инфильтративного парааортального компонента с обструкцией мочеточников, вероятно, как проявлений хронического периаортита (рис. 2).

При проведении ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей вдоль брюшного отдела аорты, преимущественно по передней стенке, определяется новообразование толщиной до 2 см, умеренно васкуляризованное, на 6 см выше бифуркации цир-

кулярно охоплює аорту. Ехокардіографія серця: ознаки атеросклеротического аортокардіосклерозу та гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, розширення грудного відділа аорти, ущільнення створок аортального та мітрального клапанів; мітральна регургітація 0–1-й ст., трикуспідальна регургітація 0–1-й ст. (середнє тиск в легочній артерії 17 мм рт.ст., легочної гіпертензії нет). Ультразвукове дослідження (УЗІ) органів брюшної порожнини та нирок: ознаки дифузної патології паренхіми

печінки, ознаки хронічного холецистита, панкреатита. Незначительная двусторонняя пиелоектазия. Признаки диффузной патологии паренхимы почек с признаками двустороннего пиелонефрита. По передней стенке брюшного отдела аорты, на протяжении от мечевидного отростка до пупка, визуализируется эхогенное тканевое образование, расположенное циркулярно, неравномерно утолщенное на всем протяжении от 17 до 23 мм, с кровотоком при цветовом доплеровском картировании (рис. 3). В области про-

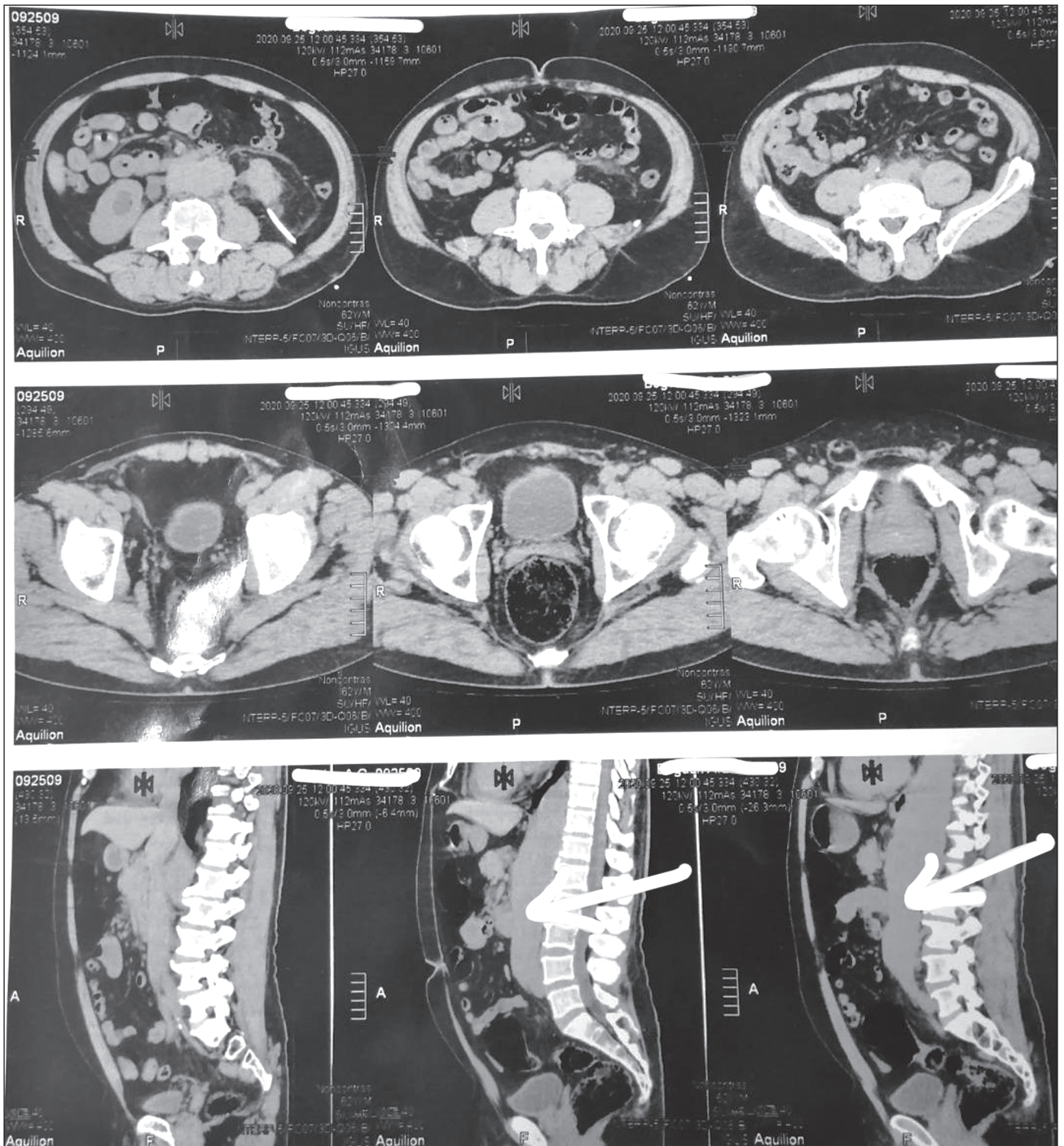


Рисунок 2. Магнітно-резонансна томографія органів грудної, брюшної порожнини, забрюшинного простору та тазу з контрастуванням пацієнта від 02.10.2020. Признаки дифузної ущільнення стінки аорти на всьому протяженні з наявністю інфільтративного парааортального компонента

екции нижнего полюса правой почки паранефрально визуализируется аналогичное образование размерами 43 на 35 мм. Данные тканевые образования соответствуют ретроперитонеальному фиброзу. На антеградной пиелографии — правый мочеточник проходим, имеется блок левой почки на уровне верхней трети левого мочеточника (рис. 4).

Больной проконсультирован хирургом и онкоурологом Харьковского онкологического центра — проведение биопсии невозможно в связи с риском для жизни пациента.

С учетом данных МСКТ и УЗИ, нарушения функции почек, наличия обструкции мочеточников, периаортита, исключения вторичных причин опухолевого образования, характерного его расположения пациенту был установлен основной диагноз: идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) — примочеточниковый фиброз с обструкцией мочеточников. Двусторонний уретерогидронефроз. Состояние после пункционной нефростомии слева 17.09.2020 и справа 29.09.2020. Осложнения основного диагноза: ХБП IV стадии (скорость клубочковой фильтрации по EPI 31 мл/мин/1,73 м²) с поражением сосудов: периаортит с вовлечением в процесс брюшного отдела аорты, общих подвздошных артерий, верхней и нижней брыжеечных, почечных артерий, с вовлечением в процесс нижней полой вены на уровне инфрапеченочной части (по данным КТ от 25.09.20). Вторичная нефрогенная артериальная гипертензия: стадия 2, степень 2, риск высокий, сердечная недостаточность 1-й стадии. Лимфаденопатия: забрюшинная лимфаденопатия. Сопутствующий диагноз: недостаточность витамина D. Язвенная болезнь, активная фаза, активная язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Хронический атрофический гиперпластический эрозивный гастродуоденит с нарушенной кислотообразующей функцией желуд-

ка. Диафрагмальная грыжа. Хронический некалькулезный холецистит, вне обострения. Хронический панкреатит, вне обострения. Данному пациенту возможно установление диагноза: вероятное IgG4-ассоциированное заболевание согласно комплексным критериям Н. Umehara и соавт. [8], учитывая наличие ретроперитонеального фиброза и повышение IgG4 более 135 мг/дл. Однако современные критерии ACR/EULAR для выставления диагноза подразумевают наличие 20 баллов и более, а в данном случае имеется только 14 [9]. Биопсия данному пациенту не проведена в связи с техническими сложностями и рисками для жизни, что отражено в заключениях онколога и хирурга. В клинике был проведен тщательный онкологический поиск, и злокачественное новообразование было исключено.

Пациенту было проведено лечение в условиях ревматологического отделения (дексаметазон внутривенно капельно в течение 5 последовательных дней, метилпреднизолон (МПЗ) в таблетках 48 мг в сутки, глюкоза, инсулин, метоклопрамид внутримышечно 1 мл 7 дней, конкор 5 мг в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки), а также лечение по поводу язвенной болезни (антибактериальная терапия, препараты висмута) с небольшим положительным эффектом в виде уменьшения одышки, тошноты, уменьшения показателей мочевины и креатинина, рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки, однако патогенетическая терапия данного заболевания подразумевает назначение иммуносупрессивной терапии. Согласно данным литературы, глюкокортикоиды (ГК) из расчета 1 мг/кг по преднизолону считаются основой терапии идиопатического забрюшинного фиброза [10]. После выписки пациенту была назначена доза МПЗ 48 мг/д и витамин D 4000 МЕ/д, была достигнута некоторая положительная динамика как со стороны общего самочувствия, так и в плане снижения показателей мочевины и кре-

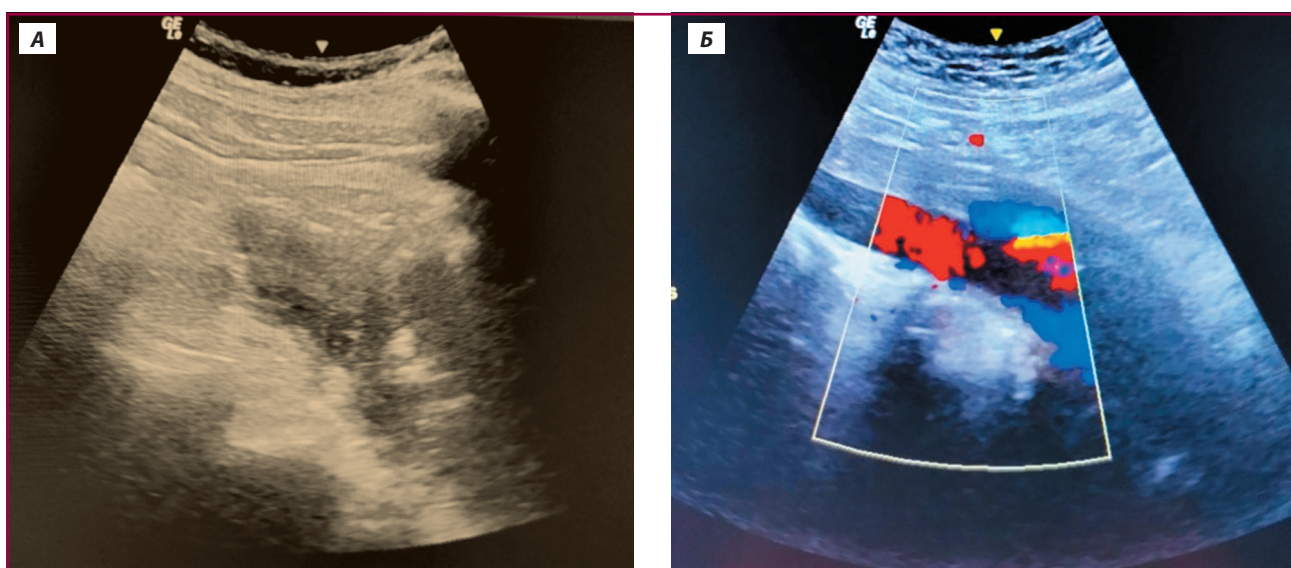


Рисунок 3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости пациента

Примечание: эхогенное тканевое образование от 17 до 23 мм, циркулярно расположенное по передней стенке брюшного отдела аорты (А), при цветовом доплеровском картировании (Б).

атинина. Однако в связи с сохранением повышенных показателей азотистого обмена и общей лабораторной активности, отсутствием положительной динамики на МСКТ (сохранение размеров инфильтративного парааортального образования, диффузного утолщения аорты) в ноябре 2020 года пациенту дополнительно был назначен микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 2 г/д. Назначение ММФ было основано на недавно опубликованных результатах рандомизированного контролируемого исследования, в котором у 69 пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием и РПФ сравнивали эффективность монотерапии ГК (в стартовой дозе 0,6–0,8 мг/кг) и комбинированной терапии ГК и ММФ в низкой дозе (1,0–1,5 г/д) [11]. Через 1 мес. эффективность двух схем иммуносупрессивной терапии была сопоставимой, однако через 1 год у больных, получавших комбинированную терапию, было отмечено значительное увеличение частоты ремиссии (76,5 против 51,4 %) и снижение кумулятивной частоты рецидивов (20,6 против 40,0 %). Отмечены высокая частота рецидивов РПФ, отдаленные побочные эффекты и невозможность контролировать заболевание на фоне монотерапии ГК, подчеркивается необходимость сочетания ГК с иммуносупрессивными препаратами [12].

При контрольном осмотре 10.12.2020 отмечалось значительное улучшение общего состояния в виде полного исчезновения одышки, тошноты, нормализации общего самочувствия, а также значительного снижения показателей мочевины до 10,0 ммоль/л и креатинина до 151 мкмоль/л, нормализации уровня гемоглобина и показателей воспалительной активности: СОЭ 11 мм/час, СРБ 6 мг/л. Пациент продолжает прием ММФ 2 г/д, дозу МПЗ рекомендовано снижать на 2 мг в неделю под контролем активности процесса, продолжить прием витамина D. Больной направлен на повторную консультацию к урологу для определения дальнейшей тактики лечения. 16.12.2020 проведена антеградная пиелография: отмечается положительная динамика — правый мочеточник стал проходим, но сохраняется блок левой почки на уровне верхней тре-

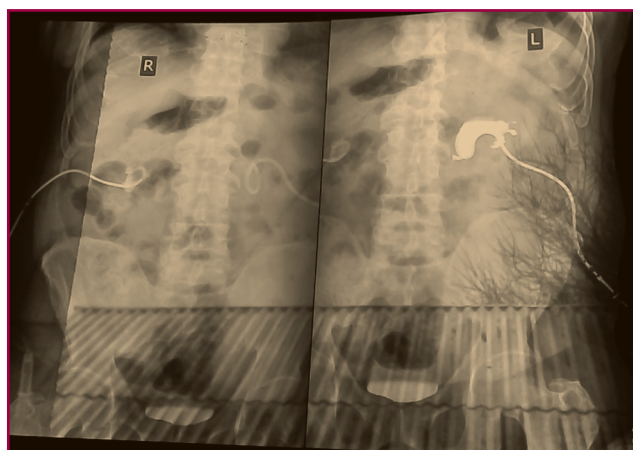


Рисунок 4. Антеградная пиелография. Правый мочеточник проходим, имеется блок левой почки на уровне верхней трети левого мочеточника

ти левого мочеточника (рис. 4). Рекомендовано продолжить лечение основного заболевания с контролем через 3 месяца.

Обсуждение

Согласно данным литературы [10], мониторинг реакции на медикаментозную терапию следует проводить в течение месяца после начала лечения для оценки улучшения клинической симптоматики, исчезновения боли и разрешения обструкции. В дальнейшем клиническую оценку симптомов и лабораторные показатели, включая СОЭ, СРБ и уровень креатинина, необходимо мониторировать каждые 2–3 месяца. МСКТ проводят через месяц после начала терапии и затем примерно каждые 4–6 месяцев, отслеживая размеры фиброзных масс. В дальнейшем обследование пациента с ретроперитонеальным фиброзом рекомендуется проводить каждые 6–12 месяцев, а МСКТ — каждые 1–2 года. Описаны случаи рецидива заболевания через 10 лет после прекращения терапии [13].

Анализируя данный клинический случай, необходимо акцентировать внимание на следующих моментах.

1. Мы впервые в своей клинической практике столкнулись с очень редкой патологией — ретроперитонеальным фиброзом, частота встречаемости которого составляет от 0,1 до 1,3 случая на 100 000 человек в год, что, безусловно, подчеркивает ценность нашего клинического наблюдения и опыта, приобретенного в период диагностики и продолжающейся курации пациента.

2. Использование только урологической хирургической помощи имеет симптоматическое значение и не модифицирует течение заболевания, не влияет на продолжающееся прогрессирование фиброзных изменений.

3. Безусловно, проведение патогистологического исследования помогло бы в дифференциации изолированного РПФ или IgG4-ассоциированного, но в наших условиях проведение биопсии не всегда выполнимо в связи с техническими трудностями. Кроме того, пациентам с типичной локализацией фиброзной массы и отсутствием клинических или лабораторных показателей злокачественного процесса не требуется открытая биопсия или открытое хирургическое вмешательство, если масса регрессирует в достаточной степени с помощью медикаментозной терапии для снятия обструкции. Лечение же РПФ, ассоциированного с IgG4 или нет, не отличается, что позволило инициировать патогенетическое лечение без патогистологического исследования.

4. Назначение цитостатической патогенетической терапии (МПЗ и ММФ) позволило значительно уменьшить клинические проявления заболевания и улучшить качество жизни пациента.

Таким образом, РПФ, являясь очень редкой и в то же время тяжелой для курации патологией, представляет наибольший интерес как для ревматологов, так и для врачей смежных специальностей (уроло-

гов, нефрологов, хирургов, сосудистых хирургов). Это связано, с одной стороны, с редкостью данной патологии. Когда пациенты обращаются к хирургам, нефрологам, урологам, они получают только хирургическую, как в данном случае, помощь. С другой стороны, отсутствие четких методов верификации диагноза, сложность диагностических критериев и трудность принятия решения о системной глюкокортикоидной и цитостатической терапии при наличии обширных фиброзных разрастаний со сдавлением сосудов и внутренних органов различной локализации также откладывает своевременное начало адекватного лечения. Тяжелое поражение внутренних органов, а также склонность к рецидивирующему течению значительно ухудшают качество жизни пациентов и требуют регулярного мониторинга и наблюдения. Обсуждение подобных редких клинических случаев необходимо для повышения информированности врачей и совместного мультидисциплинарного ведения подобных больных ревматологами, урологами, нефрологами, кардиологами и другими специалистами.

Выводы

1. Болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз) нуждается в дальнейшем изучении и разработке стандартов ведения пациентов с данной патологией.

2. Иммуносупрессивная терапия должна быть назначена в максимально ранние сроки, что позволит предотвратить развитие необратимого фиброза.

3. При далеко зашедших стадиях болезни лечение должно быть комплексным, включать в себя как медикаментозное воздействие, так и хирургическое вмешательство.

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; *Триполка С.А.* — сбор данных; *Егудина Е.Д., Триполка С.А.* — анализ и интерпретация данных; *Егудина Е.Д.* — написание статьи; *Триполка С.А.* — редактирование статьи.

Список литературы

1. Vaglio A., Federica M. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *JASN*. 2016. 27 (7) 1880-1889. doi: 10.1681/ASN.2015101110.
2. Ormond J.K. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retro-

peritoneal process. *J. Urol*. 1948. 59 (6). 10. doi: 10.1016/S0022-5347(17)69482-5.

3. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J.H. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015. 385 (9976). 1460-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.

4. Van Bommel E.F., Jansen I., Hendriksz T.R., Aar-noudse A.L. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009. 88 (4). 193-201. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc420.

5. Goldoni M., Bonini S., Urban M.L. et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case-control study. *Ann. Intern. Med.* 2014. 161 (3). 181-8. doi: 10.7326/M13-2648.

6. Della-Torre E., Rigamonti E., Perugino C. et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. 145. 968-81. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.004.

7. Mattoo H., Mahajan V.S., Maehara T. et al. Clonal expansion of CD4 (+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. 138 (3). 825-838. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1330.

8. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012. 22 (1). 21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.

9. Wallace Z.S., Naden R.P., Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020. 72 (1). 7-19. doi: 10.1002/art.41120.

10. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015. 67 (7). 1688-99. doi: 10.1002/art.39132.

11. Yunyun F., Yu P., Panpan Z. et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. 58 (1). 52-60. doi: 10.1093/rheumatology/key227.

12. Wallace Z.S., Kawano M., Saeki T., Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: an update. *Mod. Rheumatol.* 2019. 29 (2). 231-9. doi: 10.1080/14397595.

13. Surcel C., Mirvald C., Pavelescu C. et al. Management of idiopathic retroperitoneal fibrosis from the urologist's perspective. *Ther. Adv. Urol.* 2015. 7 (2). 85-99. doi: 10.1177/1756287214565637.

Получено/Received 25.01.2021

Рецензировано/Revised 15.02.2021

Принято в печать/Accepted 02.03.2021 ■

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.A. Trypilka¹, Ye.D. Yehudina²

¹Rheumatologist of the Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

A clinical case of the retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease) in rheumatology practice

Abstract. Retroperitoneal fibrosis (RPF) is a rare disease characterized by the proliferation of inflammatory and fibrous tissue in the retroperitoneum. These masses are commonly localized around the infrarenal part of the abdominal aorta and iliac arteries, often covering the ureters or other organs of the abdominal cavity; idiopathic diseases accounting for 70 % of cases. RPF may be associated with immunoglobulin G4 (IgG4), which accounts for two-thirds of idiopathic RPF cases. Secondary RPF may develop due to infections, malignant neoplasms, medication, retroperitoneal bleeding, or various other diseases. A clinical case of idiopathic RPF, probably associated with IgG4, was described in a patient who had undergone a symptomatic surgical treatment in a urological clinic and continued being treated

by a rheumatologist, given pathogenetic therapy (methylprednisolone and mycophenolate mofetil) with a significant improvement. For rheumatologists, this pathology is of an undoubted clinical interest, since these changes are based on processes similar to those occurring in systemic diseases of the connective tissue, and the RPF is extremely rare, ranging from 0.1 to 1.3 cases per 100,000 patients per year. However, more often than not, such patients are referred to the doctors of ancillary specialties (urologists, nephrologists, surgeons, vascular surgeons). All of the abovementioned facts emphasize the importance of analyzing such a clinical case.

Keywords: retroperitoneal fibrosis; IgG4-associated disease; clinical case; diagnosis; treatment

Трипілка С.А.¹, Євудіна Є.Д.²

¹Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

²Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна

Клінічний випадок розвитку ретроперитонеального фіброзу (хвороби Ормонда) у практиці ревматолога

Резюме. Заочеревинний (ретроперитонеальний) фіброз (РПФ) — рідкісне захворювання, що характеризується розростанням запальної та фіброзної тканини в заочеревинному просторі. Зазвичай ці розростання локалізуються навколо інфраренальної частини черевної аорти та клубових артерій, часто покриваючи сечоводи або інші органи черевної порожнини. Ідіопатичні захворювання становлять 70 % випадків. РПФ може бути асоційований з імуноглобуліном G4 (IgG4), що є причиною двох третин випадків ідіопатичного РПФ. Вторинний РПФ може розвинути унаслідок інфекцій, злоякісних новоутворень, прийому лікарських препаратів, заочеревинної кровотечі або інших захворювань. Описано клінічний випадок ідіопатичного РПФ, імовірно, асоційованого з IgG4, у пацієнта, який пройшов симптоматичне опе-

ративне лікування в урологічній клініці та продовжив лікування в ревматолога патогенетичною терапією (метилпреднізолон і мофетилу мікофенолат) зі значним поліпшенням. Для ревматологів дана патологія, безумовно, має клінічний інтерес, оскільки в основі цих змін лежать процеси, аналогічні таким при системних захворюваннях сполучної тканини, і з огляду на низьку захворюваність, що становить від 0,1 до 1,3 випадку на 100 000 людей на рік. Однак частіше такі пацієнти відразу потрапляють на прийом до лікарів суміжних спеціальностей (урологів, нефрологів, хірургів, судинних хірургів), що підкреслює важливість розгляду цього клінічного випадку. **Ключові слова:** ретроперитонеальний фіброз; IgG4-асоційоване захворювання; клінічний випадок; діагностика; лікування

Acknowledgement to Reviewers

The Editors gratefully acknowledge the assistance of the following people, who reviewed manuscripts for "Pain. Joints. Spine" ("Bol', sustavy, pozvonočnik") in 2020. Their effort and time in reviewing articles have been essential to ensuring the high quality of our publications, and their help is greatly appreciated.

Bystrytska M.A. (Kyiv)

Bortkevych O.P. (Kyiv)

Gnylorybov A.M. (Kyiv)

Diedukh N.V. (Kyiv)

Dzhus M.B. (Kyiv)

Dubetska H.S. (Kyiv)

Yehudina Ye.D. (Kyiv)

Zimba O.O. (Lviv)

Masik N.P. (Vinnytsia)

Nishkumay O.I. (Kyiv)

Puzanova O.H. (Kyiv)

Rekalov D.H. (Zaporizhzhia)

Shevchuk S.V. (Vinnytsia)

Подяка рецензентам

Редакція вдячна за допомогу наступним спеціалістам, які у 2020 році рецензували статті для журналу «Біль. Суглоби. Хребет» («Bol', sustavy, pozvonočnik»). Зусилля та час, витрачені рецензентами на цю роботу, допомогли забезпечити високу якість публікацій у нашому журналі, і ми високо цінуємо їх допомогу.

Бистрицька М.А. (Київ)

Борткевич О.П. (Київ)

Гнілорібов А.М. (Київ)

Дєдх Н.В. (Київ)

Джус М.Б. (Київ)

Дубецька Г.С. (Київ)

Єгудіна Є.Д. (Київ)

Зімба О.О. (Львів)

Масік Н.П. (Вінниця)

Нішкумай О.І. (Київ)

Пузанова О.Г. (Київ)

Рекалов Д.Г. (Запоріжжя)

Шевчук С.В. (Вінниця)



XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

20–22 квітня 2021 року



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України



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



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТА ОЗДОРОВЧОГО ТУРИЗМУ

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

Охорона здоров'я України за рік пандемії випробувала свою систему повною мірою, кожен медичний фахівець відчув особливу необхідність своєї праці, та вся медична галузь побачила свої можливості.

Наслідки коронавірусної хвороби змінюють світ, змушують адаптуватися до реалій сьогодення, корегуючи пріоритети та змінюючи вектори свого розвитку. Саме тому замість очікування невизначеної стабільності ми вирішили змінюватися. Подія, що 11 років поспіль збирає медичних фахівців з усієї України та зарубіжжя на одному майданчику, отримує нове життя!

2021 рік для Міжнародного медичного форуму — рік нового формату, рік значних оновлень та дванадцята зустріч, яка відбудеться **20–22 квітня** для розвитку медичної галузі України! Відтепер медфорум буде проходити в сучасному виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза», що знаходиться в Київській області, с. Березівка, вул. Амстердамська, 1, та має все необхідне для безпечної та продуктивної зустрічі фахівців.

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

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, група компаній LMT.

Посол форуму: Сорока Іван Миколайович.

Співорганізатор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Офіційний партнер форуму — Український медичний клуб.

Генеральний партнер форуму — CANON.

До підготовки заходу долучаються профільні медичні асоціації, громадські об'єднання, медичні академії післядипломної освіти, вищі медичні навчальні заклади. Форум підтримують ЗМІ України та зарубіжжя, інтернет-портали та інші інформаційні ресурси.

Міжнародний медичний форум включає насичену наукову програму та спеціалізовані виставки, де можна обмінятися досвідом та підвищити кваліфікацію; ознайомитись із новинками медичного та лабораторного

обладнання, протестувати його та ознайомитися з особливостями практичного застосування в роботі.

Відвідувачі: представники органів влади, керівники закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директори та їх заступники, завідувачі лабораторіями, учні й лікарі різних спеціальностей, розробники нових технологій і ІТ-програм, виробники й постачальники медичного та лабораторного обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Експозиція учасників медичного форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя.

На **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO** буде представлений повний спектр медичного та лабораторного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне та діагностичне обладнання;
- обладнання, технології й витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- комплексне забезпечення медичних лабораторій;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація й дезінфекція;
- спецодяг та засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- естетична медицина, пластична хірургія: професійне обладнання, матеріали та технології;
- інформаційні та телекомунікаційні технології для медичних закладів.

На **Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO** презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

У рамках науково-практичної програми медфоруму — **X ювілейного Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці. Основними напрямками конгресу є: організація й управління охороною здоров'я, приватна медицина, радіологія, сімейна медицина, терапія, кардіологія, неврологія, медицина невідкладних станів та медицина катастроф, хірургія, травматологія та ортопедія, фізична терапія та медична реабілітація, онкологія, акушерство і гінекологія, фармація та багато інших.

Традиційно під час форуму працюватимуть освітні школи й майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст.

Конгрес внесений до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році», затвердженого НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів конгресу отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я» — професійна платформа для конструктивного діалогу й обміну досвідом представників органів влади, керівників обласних та місцевих департаментів охорони здоров'я, керівників об'єднаних територіальних громад, власників і медичних директорів державних та приватних медичних закладів, керівників та представників бізнесу.

Захід проводиться з метою здобуття нових практичних знань для налагодження процесу управління та

З питань участі у виставках:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64

E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

адаптації до нових реалій в умовах реформування галузі.

II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини, де відвідувачі зможуть почути про новинки лабораторного обладнання, побачити їх на власні очі, протестувати та ознайомитися з особливостями їх практичного застосування, побудувати довгострокові ділові відносини між виробниками, постачальниками лабораторного обладнання.

У рамках конгресу три дні поспіль відбуватимуться науково-практичні заходи, де спеціалісти в галузі лабораторних досліджень почують актуальну інформацію від експертів, обмінюються досвідом із колегами, підвищать свою кваліфікацію. Конгрес внесений до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році», і фахівці лабораторної справи отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації.

X ювілейна Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі та дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти.

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на форум!

<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnyj/>

До зустрічі 20–22 квітня 2021 року за адресою:

ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Київська область, с. Березівка, вулиця Амстердамська, 1 (організаторами передбачений регулярний трансфер у дні форуму від станції метро «Житомирська»).

З питань участі у конгресах:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64

E-mail: marketing@medforum.in.ua, info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (розділ «Пронас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки курсивом або напівжирним начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Пронас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновки» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає

в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносок і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в огля-

дах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового записування і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікації надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або головного редактора

(Поворознюк Владислав Володимирович):

okfpodac@ukr.net

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://pjs.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор

(пункт «Зареєструватися»).

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.

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., Готов А.В.	341,00
P01023	Инволюционный остеоартроз и остеопороз / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.В. Флегонтова. — 724 с.	300,00
P01046	Лефлуноמיד 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
КАРДИОЛОГІЯ		
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
K01166	Аускультация сердца / А.И. Дядык, Л.С. Холопов. — 80 с.	60,00
K01266	Биологические ритмы в кардиологии / Барабаш О.Л., Фомина Н.В. — 142 с.	76,00
K01217	Блокатори рецепторів ангіотензину II у лікуванні артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, Л.В. Безродна. — 72 с.	50,00
K01218	Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная. — 72 с.	50,00
K01022	Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / В.И. Шумаков. — 160 с.	301,00

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

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+iMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету Верховної Ради 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:



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



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

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори:



Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., 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

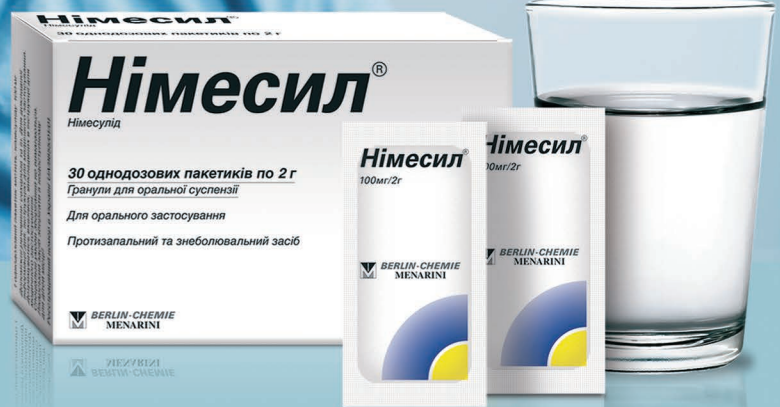


німесулід
Німесил®



**НІМЕСУЛІД № 1
В УКРАЇНІ¹**

**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 німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліді 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 німесуліді (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.** Відомо підвищена чутливість до німесуліді, 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.** Лабораторієс 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 звертайтеся 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 звертайтеся 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**