

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО АНГІЇТУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ
НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;
Гріценко Олександр Володимирович	в.о. начальника Фармацевтичного управління Міністерства охорони здоров'я України;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Кальбус Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
Чопяк Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Яцишин Роман Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейко Івано-Франківського національного медичного університету;
Панасюк Олена Леонідівна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Пашковський Вадим Іванович Семеряк Орест Михайлович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою); керівник центру нервово-м'язових захворювань комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);
Личко Володимир Станіславович	доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету;

Бойко Ярина Євгенівна	професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
--------------------------	--

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
-------------------------------	--

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Мяловицька Олена Анатоліївна	професор, професор кафедри внутрішньої медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка д.мед.н.;
------------------------------------	--

Товажнянська професор, завідувач кафедри неврології Харківського
Олена національного медичного університету, д.мед.н.
Леонідівна

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови....	2
Перелік скорочень	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	7
Анотація	8
Ключові слова	9
Вступ.....	9
Визначення та діагностичні критерії	9
Клінічні та епідеміологічні особливості	9
Проблеми в діагностиці та лікуванні	10
Методи.....	10
Склад та затвердження робочої групи з розробки модуля	10
Розробка та затвердження клінічних питань.....	11
Визначення та діагностичні критерії	11
Вибір популяції, втручання, порівняння та результату	13
Пошук літературних джерел	14
Збір та аналіз даних.....	18
Оцінка якості доказів та формулювання рекомендацій.....	19
Розробка проекту документа, доопрацювання та затвердження	19
Результати	24
Діагностика	24
Нейровізуалізаційне обстеження.....	26
Лікування	41
Обговорення.....	50
Резюме для широкої аудиторії.....	53
Список літератури	69
Додаток 1. Терапевтичні засоби, що використовуються при лікуванні ПАЦНС	73
Додаток 2. Огляд (вибраних) диференційних діагнозів ПАЦНС	74

Перелік скорочень

ВВТ – внутрішньовенний тромболізис
 ВМК – внутрішньомозковий крововилив
 ВР – відношення ризиків
 ВС – великі судини
 ВСА – внутрішня сонна артерія
 ВС-ПАЦНС – первинний ангіїт центральної нервової системи, що уражає великі судини
 ВШ – відношення шансів
 ДІ – довірчий інтервал
 ДС – дрібні судини
 ДС-ПАЦНС – первинний ангіїт центральної нервової системи, що уражає дрібні судини
 ЕВТ - ендovasкулярна тромбектомія
 КТА – комп'ютерна томографічна ангіографія
 ЛМП – лептоменінгеальне підсилення
 МРА – магнітна резонансна ангіографія
 МРТ – магнітна резонансна томографія
 МРТ-ССАВРР – магнітна резонансна томографія стінки судин на апараті високої роздільної здатності
 МШР – модифікована шкала Ренкін
 НПЦ – негативна прогностична цінність
 ОЦВС – оборотний церебральний вазоконстрикторний синдром
 ПАЦНС – первинний ангіїт центральної нервової системи
 ППЦ – позитивна прогностична цінність
 ПСС - підсилення судинної стінки
 ПТП – пероральна терапія преднізолоном
 РГ – робоча група
 РКД – рандомізоване клінічне дослідження
 САК – субарахноїдальний крововилив
 СМР – спинномозкова рідина
 СОП – стандартна операційна система
 Т - тесла
 ХДС – хвороба дрібних судин
 ЦАААЗ – церебральна амілоїдна ангіопатія, асоційована з запаленням
 ЦНС – центральна нервова система
 ЦСА – цифрова субтракційна ангіографія
 ANCA – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
 AZA – азатіоприн
 СУС – циклофосфамід
 ESO - Європейська організація з боротьби з інсультом
 MMF - кислота мікофенолова
 NIHSS – шкала інсульту Національного інституту здоров'я

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) є результатом адаптації для системи охорони здоров'я України Настанови Європейської організації боротьби з інсультом (ESO) з первинного ангіїту центральної нервової системи (ПАЦНС) **Guideline European Stroke Organisation (ESO) guidelines on Primary Angiitis of the Central Nervous System (PACNS) 2023**, що була обрана мультидисциплінарною робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам та дітям з ПАЦНС та ґрунтується на доступних на даний час даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних, лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Враховуючи те, що в обраному прототипі клінічної настанови не висвітлюються питання диференційної діагностики та схем дозування препаратів, що застосовуються для лікування ПАЦНС, членами мультидисциплінарної робочої групи було прийнято рішення додати цю інформацію із публікації Beuker C, Schmidt A, Strunk D, et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 у вигляді додатків.

Пропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Клінічна настанова щодо надання медичної допомоги пацієнтам з ПАЦНС має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта з урахуванням клінічного варіанту ПАЦНС, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

Настанова Європейської організації боротьби з інсультом (ESO) з первинного ангіїту центральної нервової системи (ПАЦНС)

Анотація

Настанова Європейської організації з боротьби з інсультом (ESO) "Первинний ангїт центральної нервової системи (ПАЦНС)", розроблена відповідно до стандартних операційних процедур (СОП) ESO та методології системи класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE), покликана допомогти клініцистам, які займаються діагностикою та лікуванням пацієнтів з ПАЦНС у прийнятті правильних діагностично-лікувальних рішень. Робоча група (РГ) за участю судинних неврологів, нейрорадіологів, ревматологів, невропатологів і методолога визначила 17 актуальних клінічних питань; які були розглянуті відповідно до структури «пацієнт/популяція, втручання, порівняння та результати» (PICO) з проведенням систематичних оглядів літератури. Слід зазначити, що кожен PICO був розглянутий стосовно ПАЦНС з ураженням великих судин (ВС-ПАЦНС) та з ураженням дрібних судин (ДС-ПАЦНС). Даних для відповіді на багато питань було недостатньо або вони були відсутні, а якість доказів вцілому була дуже низькою, тому для деяких PICO рекомендації відображають поточну невизначеність. Коли відсутність достатніх доказів не дозволяла сформулювати рекомендації, були сформульовані Заяви про експертний консенсус. У деяких випадках це стосувалося методів діагностики та лікування ПАЦНС, які широко впроваджені в клінічну практику, наприклад, аналіз спинномозкової рідини (СМР) та магнітно-резонансна томографія (МРТ). Аналіз СМР на гіперпротеїнорахію та плеоцитоз не має достатньо доказів, які б обґрунтовували їх використання в якості діагностичних інструментів. РГ рекомендує з обережністю підходити до інтерпретації результатів неінвазивної судинної візуалізації через відсутність валідації та різну їх чутливість порівняно з цифровою субтракційною ангіографією (ЦСА) та гістопатологічним аналізом. Крім того, не існує нейровізуалізаційної картини, специфічної для ПАЦНС, і нейросудинні проблеми у пацієнтів з ПАЦНС здебільшого недостатньо висвітлені. Рекомендації РГ щодо індукційної та підтримуючої терапії, а також первинної або вторинної профілактики судинних подій у пацієнтів з ПАЦНС також відображають невизначеність через брак доказової бази. Враховуючи невизначеність ролі та практичної користі сучасних діагностичних критеріїв і непорівнянність основних стратегій лікування, пропонується використовувати мультидисциплінарний командний підхід в експертному центрі, як під час обстеження, так і під час ведення пацієнтів з підозрою на ПАЦНС. Висвітлюючи обмеження прийнятих на сьогодні діагностичних критеріїв, ми сподіваємося полегшити розробку багатоцентрових проспективних клінічних досліджень і випробувань. Необхідна стандартизація методів нейровізуалізації та звітності для підвищення рівня доказовості засобів, що застосовуються в діагностиці та лікуванні ПАЦНС. Ми сподіваємося, що ця настанова, перша всеосяжна європейська настанова з ведення пацієнтів з ПАЦНС з використанням методології

GRADE, допоможе клініцистам вибрати найбільш ефективну стратегію ведення та лікування пацієнтів з ПАЦНС.

Коментар робочої групи: лікарські посади судинних неврологів, нейрорадіологів, методологів, нейроінтервенціоністів відсутні у переліку лікарських посад у ЗОЗ, затвердженому Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 жовтня 2002 року № 385 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06 травня 2021 року № 884)

Ключові слова

Васкуліт, ПАЦНС, ангіїт, інсульт, цереброваскулярний, великі артерії, магнітно-резонансна томографія, ангіографія, візуалізація стінки судини на апараті високої роздільної здатності, імуносупресія, стероїд

Коментар робочої групи: тут і далі за текстом під словом “стероїд” треба розуміти “глюкокортикостероїд”.

Вступ

Первинний ангіїт центральної нервової системи (ПАЦНС) - це підтип васкуліту з ізольованим ураженням ЦНС, включаючи головний і спинний мозок. За класифікацією васкулітів¹ Chapel Hill [1], ПАЦНС є єдиним органоспецифічним васкулітом. Діагностування ПАЦНС може супроводжуватися певними складнощами, але ознаки захворювання можна розпізнати за наступними категоріями, які перетинаються між собою: (1) невропатологічна, яка є золотим стандартом; (2) нейровізуалізаційна, які наразі є найпоширенішим діагностичним інструментом, і (3) клінічна, яка включає інтеграцію радіологічної та патологоанатомічної діагностичної інформації.

Визначення та діагностичні критерії

Як повідомляють Birnbaum and Hellmann [2], ПАЦНС - це рідкісна форма васкуліту невідомої етіології, що вражає артерії (рідше вени) головного і спинного мозку та м'яку мозкову оболонку [3], за умови відсутності ознак системного васкуліту. Щоб відповідати цьому визначенню, при диференційній діагностиці слід виключати інші захворювання, у тому числі вторинні (наприклад, постінфекційні) васкуліти. При ПАЦНС патологічний процес може вражати, як дрібні, так і великі судини (ВС) ЦНС [4]. Терміни «васкуліт» та «ангіїт» відносяться до одного і того ж захворювання і використовуються як взаємозамінні у цій роботі.

Клінічні та епідеміологічні особливості

Як правило, ПАЦНС має тривалий продромальний період (середній час від дебюту захворювання до встановлення діагнозу становить 170 днів), у деяких пацієнтів захворювання розвивається гостро [5]. ПАЦНС може вражати будь-які відділи ЦНС, викликаючи дуже варіабельні та неспецифічні клінічні прояви, такі

як головний біль, психоз та інсульт, але клінічна картина не обмежується тільки ними. Важливо: клінічна картина у пацієнтів з ПАЦНС може мати декілька епізодів та не обмежуватися одним судинним басейном.

На основі одноцентрового аналізу серії клінічних спостережень ПАЦНС, орієнтовна частота виникнення ПАЦНС становить 2,4 випадки на 1млн. осіб на рік із співвідношенням чоловіків і жінок 1:1 [6]. Середній вік встановлення діагнозу - 50 років [7], але хвороба може виникнути в будь-якому віці.

Проблеми в діагностиці та лікуванні

Характерною ознакою васкуліту є наявність запальних клітин, які не обмежуються периадвентиційним запальним інфільтратом, а частіше вражають всю товщу судин. Тому золотий стандарт діагностики вимагає гістопатологічного підтвердження, але це особливо складно при захворюваннях ЦНС, оскільки поріг прийняття рішення щодо біопсії тканини головного мозку є відносно високим; необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь інвазивної хірургічної процедури, яка може призвести до діагностично неінформативної або хибнонегативних результатів біопсії [8-10]. Крім того, розвиток і доступність неінвазивних або малоінвазивних обстежень, що застосовуються для встановлення діагнозу васкуліту, призводить до того, що історичні діагностичні критерії ПАЦНС не завжди повністю враховуються. Однак, приймаючи до уваги недостатню специфічність як симптомів, так і неінвазивних обстежень, підтвердження діагнозу ПАЦНС залишається складним завданням, і навіть після встановлення кінцевого діагнозу доказова база для терапевтичних втручань є недостатньою. Дійсно, до теперішнього часу існує багато нез'ясованих питань щодо діагностики та лікування ПАЦНС, необхідне покращення стандартизації діагностичних методів та підвищення рівня клінічних доказів стосовно стратегії лікування.

Таким чином, основною метою цієї настанови є надання відповідей на заздалегідь визначені клінічно важливі питання щодо діагностики та лікування пацієнтів з ймовірним або достовірним діагнозом ПАЦНС, включаючи як індукційну, так і підтримуючу терапію.

Методи

Склад та затвердження робочої групи (РГ) з розробки модуля

Ці настанови були ініційовані European Stroke Organization (ESO). Радою ESO з розробки настанов був призначений голова для утворення та координації діяльності РГ з розробки модулів настанови. Остаточний склад РГ складався з 13 експертів і був схвалений фахівцем з методології. До складу РГ увійшли вісім неврологів (серед них один також і нейроінтервенціоніст), два нейрорадіологи, два ревматологи, один невропатолог; усі клініцисти мають професійний інтерес до ПАЦНС, а неврологи і нейрорадіологи є експертами з цереброваскулярних захворювань. З 13 членів РГ 12 були європейцями, а один - зі Сполучених Штатів Америки. Керівна рада та виконавчий комітет ESO розглянули інтелектуальні та фінансові декларації всіх членів РГ і затвердили склад групи. Всіх учасників РГ

попросили повідомити про будь-який конфлікт інтересів, який міг би вплинути на їхню участь. РГ спілкувалася електронною поштою та під час віртуальних конференцій. Повна інформація про всіх членів РГ та їхні декларації міститься у Додатках.

Коментар робочої групи: в тексті клінічної настанови мається на увазі, що невропатолог - це патоморфолог, який спеціалізується на хворобах нервової системи.

Розробка та затвердження клінічних питань

Ця настанова була підготовлена відповідно до стандартних операційних процедур (СОП) ESO [11], які базуються на Системі класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE) [12]. РГ розробила перелік тем і відповідних питань, що становлять найбільший клінічний інтерес. Питання були відформатовані з використанням підходу PICO (пацієнт/популяція, втручання, порівняння, результат) і розглянуті двома зовнішніми рецензентами, а також членами Ради з розробки настанов та Виконавчого комітету ESO. Результати були оцінені членами РГ як: критичні, важливі або обмежено важливі відповідно до критеріїв GRADE. Для прийняття остаточного рішення щодо результатів використовувався метод Delphi. Результати оцінок по кожному питанню PICO включені до Додатків. При визначенні результатів враховувалися як аспекти ефективності, так і аспекти безпеки, особливо для питань PICO, що стосуються лікування, включаючи перший або повторний інсульт (ішемічний або геморагічний) та інвалідизацію з будь-якої причини. Помірна та тяжка інвалідизація визначалася від 3 до 5 балів за модифікованою шкалою Ренкін (МШР). Вибрані результати оцінювалися як важливі або критичні для прийняття рішення відповідно до методу GRADE[12].

Визначення та діагностичні критерії

Літературу для огляду було відібрано за умови, що діагноз ПАЦНС ставився відповідно до критеріїв, запропонованих Calabrese and Mallek [3] та оновлених Birnbaum and Hellmann [2]. Обидва набори діагностичних критеріїв мають лише незначні практичні відмінності; обидва спрямовані на розмежування ПАЦНС та схожих на нього захворювань відповідно до розуміння захворювання та доступних на той час технологій. У 1988 році діагностичні критерії Calabrese and Mallek [3] були сформульовані наступним чином:

- (1) наявність в анамнезі клінічних ознак набутого неврологічного дефіциту, що не можна пояснити іншими причинами,
- (2) наявність класичних ангіографічних або гістопатологічних ознак ангіїту ЦНС та
- (3) відсутність ознак системного васкуліту або будь-якого іншого захворювання, яке могло б викликати або імітувати відповідні ангіографічні або патоморфологічні прояви.

У 2009 році Birnbaum and Hellmann [2] запропонували переглянути критерії з метою диференціації ПАЦНС з зворотним церебральним вазоконстрикторним синдромом (ОЦВС), розділивши рівень достовірності діагнозу на «достовірний» і «ймовірний».

«Достовірний» діагноз ПАЦНС вимагає гістопатологічного підтвердження васкуліту за результатами біопсії головного мозку або аутопсії. «Ймовірний» діагноз вимагає наявності високоймовірних для ПАЦНС змін на ангіограмі, а також змін на МРТ та змін СМР, що відповідають ПАЦНС. В оригінальній версії критеріїв пацієнти з високоймовірними для ПАЦНС змінами на ангіограмі, але нормальною СМР можуть мати або ОЦВС, або ПАЦНС.

У цій настанові «достовірний» і «ймовірний» ПАЦНС визначаються відповідно до критеріїв Birnbaum and Hellmann [2].

Ангіографічна картина, що з високою ймовірністю характерна для ПАЦНС, була визначена наступним чином [13]:

- чергування ділянок сегментарного звуження та розширення м'язових церебральних артерій
- артеріальні оклюзії з множинним ураженням церебральних судин
- відсутність атеросклерозу проксимальних судин та інших судинних аномалій.

Ангіографічно підтверджений ПАЦНС має на увазі ураження артерій великого та середнього калібру, раніше він позначався як ПАЦНС із залученням великих судин (ВС-ПАЦНС). Підтверджений біопсією ПАЦНС передбачає переважне ураження дрібних судин, яке значно нижче роздільної здатності катетерної ангіографії, але ідеальної відповідності немає, оскільки теоретично можливе ураження судин середнього розміру разом з позитивним результатом біопсії. Визначення розміру внутрішньочерепних судин не є темою цієї настанови, а категорія судин середнього калібру була детально описана лише нещодавно для цілей діагностики та лікування гострого інсульту. У тексті ми будемо позначати ВС-ПАЦНС як ПАЦНС, що вражає великі та середні судини, а ДС-ПАЦНС - як ПАЦНС, що вражає дрібні судини. Згідно сучасних діагностичних критеріїв [2], лише ВС-ПАЦНС може бути діагностований як ймовірний ПАЦНС. Натомість, ДС-ПАЦНС діагностується лише за наявності відповідних даних біопсії або аутопсії, а отже, відноситься до достовірного ПАЦНС. Хоча гістопатологічний діагноз є золотим стандартом, його практично важко застосувати при ВС-ПАЦНС, тому дві категорії діагностичної вірогідності (ймовірний і достовірний ПАЦНС) застосовуються до двох різних підтипів захворювання з двома різними золотими стандартами діагностики, тобто гістопатологія для ДС-ПАЦНС та цифрова субтракційна ангіографія (ЦСА) для ВС-ПАЦНС.

Для того, щоб оцінити результати в РІСО, що стосуються лікування, члени РГ погодили визначення понять «рецидив» і «ремісія». Рецидив був визначений як:

- (1) повторне виникнення або погіршення неврологічних симптомів, пов'язаних з активним ПАЦНС, або

(2) погіршення існуючих та/або поява нових нейровізуалізаційних змін на МРТ, що відповідають активному ПАЦНС та вимагають зміни лікувальної тактики або її ескалації [14].

Клінічно німі нейровізуалізаційні зміни (наприклад, нові знахідки на дифузійно-зважених МРТ зображеннях, вогнища накопичення контрасту або прогресуючий стеноз внутрішньочерепних судин) розглядалися як рецидиви ПАЦНС, якщо про них повідомлялося як про такі у відібраних роботах. Ті ж самі безсимптомні ішемічні або геморагічні ураження при нейровізуалізаційних обстеженнях були включені до визначення результатів в PICO, що стосуються лікування.

Визначення «індукційної» терапії було узгоджено, як лікування в гострій фазі. «Підтримуючу» терапію було визначено, як терапевтичні втручання після індукційної терапії, як правило - це нестероїдна протизапальна терапія, що призначається протягом більш тривалого періоду часу. На жаль, терміни індукційної та підтримуючої терапії, як правило, були погано визначені та дуже варіабельні, тому РГ вирішила їх не розглядати.

Вибір популяції, втручання, порівняння та результату (PICO)

РГ сформулювала 17 основних питань та підпитань PICO, що стосуються діагностики та лікування ПАЦНС, зосередивши увагу на точності діагностичних методів, диференціальній діагностиці підтипів ПАЦНС та ефективності схем лікування.

Результати були скориговані для діагностичних і терапевтичних PICO з лише незначними відмінностями в субпопуляціях відповідно до кожного PICO. Ці пропозиції були переглянуті та доопрацьовані після отримання коментарів від Виконавчого комітету ESO, Ради з розробки настанов ESO та спеціальних рецензентів перед затвердженням Виконавчим комітетом ESO та Радою з розробки настанов ESO. До складу РГ було призначено одного методологічного наставника з числа членів Наглядової ради ESO.

При формулюванні PICO були охоплені два основні напрямки - діагностичний та терапевтичний. Діагностичні PICO були розділені відповідно до обстежень, запропонованих в якості діагностичних критеріїв [2], і мали на меті описати чутливість та специфічність наступних методів: аналіз СМР (гіперпротейнорахія, плеоцитоз), мультимодальні нейровізуалізаційні дані (як для ураження паренхіми мозку, так і для патології судин) та гістопатологічні відхилення. Терапевтичні PICO були поділені на: специфічне лікування (індукційна та підтримуюча терапія), лікування гострого інсульту та вторинна профілактика цереброваскулярних подій.

РГ зосередилася на «ймовірному» та «достовірному» ПАЦНС відповідно до критеріїв Birnbaum and Hellmann [2] з додатковою інтерпретацією наявних доказів для кожного PICO в межах окремих підтипів ПАЦНС залежно від калібру уражених судин (ДС-ПАЦНС та ВС-ПАЦНС). З метою полегшення сприйняття цієї настанови для неспеціалістів у галузі ПАЦНС у формулюваннях PICO, де це можливо, використовувалися дані про «ймовірний» та «достовірний» ПАЦНС.

Остаточні PICO та відповідні результати наведені в Таблиці 1.

Пошук літературних джерел

РГ та методологом настанови були розроблені терміни для кожного питання PICO. Якщо була доступна валідована стратегія пошуку, її використовували або адаптували. За наявності нещодавнього релевантного, надійного систематичного огляду з питання, що цікавить, використовували відповідну пошукову стратегію та результати, а за необхідності їх оновлювали. Пошукові ряди включені до Додаткових матеріалів.

Пошук здійснювався фахівцем ESO з методології настанов. Пошук у бібліографічних базах даних - Medline та Embase (з використанням платформи OVID) - проводився з моменту їх створення до 10 жовтня 2022 року. Для пошуку додаткових релевантних записів також використовувалися списки літератури відповідних оглядових статей, особисті бібліотеки авторів і попередні настанови. Пошук обмежувався дослідженнями на людях і дослідженнями за участю пацієнтів дорослого віку (старше 18 років), опублікованими у вигляді повних текстів англійською/французькою/німецькою мовами. Виключалися дослідження, опубліковані у вигляді звітів про клінічні випадки та серії клінічних випадків із залученням менш ніж п'ятьох пацієнтів, а також дослідження з основним фокусом на системні васкуліти з ураженням ЦНС і на вторинні васкуліти (наприклад, вірус вітряної віспи, трепонема, вірус імунодефіциту людини та ін.). Усі ангіографічні методи (цифрова субтракційна, магнітно-резонансна та комп'ютерна томографічна ангіографія) були прийнятні для включення.

Результати пошуку імпортувалися в платформу Covidence (програмне забезпечення для систематичного огляду Covidence, Veritas Health Innovation, Мельбурн, Австралія) для оцінки членами РГ. Для включення до огляду статті були незалежно проаналізовані на основі назв і рефератів на першому рівні, а потім повнотекстового скринінгу на другому рівні двома або більше членами РГ.

Усі розбіжності вирішувалися шляхом обговорення між двома рецензентами або третім членом РГ на обох етапах відбору. Ми надавали перевагу рандомізованим контрольованим дослідженням (РКД), але, якщо докази з РКД були обмеженими, також розглядалися дослідження на основі реєстрів та обсерваційні дослідження. Дослідження вважалися придатними для включення, якщо вони відповідали попередньо визначеним критеріям включення, відповідаючи на запитання PICO.

Якщо було знайдено кілька досліджень з однією і тією ж групою пацієнтів/базою даних, то включалося дослідження, що містило більш детальні або більш свіжі дані з більшим розміром когорти. Якщо в дослідженнях повідомлялося про відмінні результати, то всі вони включалися до огляду.

Ми визначили чотири огляди [15-18], що мають відношення до цієї настанови; але ці огляди істотно відрізнялися щодо їх основної мети, і жоден з них не відповідав нашим критеріям включення, тому, хоча ми і розглянули ці роботи, їх узагальнені результати не були включені до подальшого аналізу.

Таблиця 1. Підсумки остаточних PICO

Діагностика		Наслідок
<i>Обстеження СМР</i> PICO 1	Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку аналіз СМР на плеоцитоз та гіперпротеїнорахію у порівнянні з відсутністю аналізу СМР?	Чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність (ППЦ), негативна прогностична цінність (НПЦ)
<i>Нейровізуалізація паренхіми головного мозку</i> PICO 2	Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку оцінка попередньо визначеного патерну пошкоджень паренхіми головного мозку за даними МРТ у порівнянні з відсутністю подібної оцінки?	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ
PICO 3	Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність лептоменінгеального підсилення (ЛМП) за даними МРТ у порівнянні з відсутністю ЛМП?	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ
<i>Нейровізуалізація мозкових судин</i> PICO 4	Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність ангіографічної картини високої ймовірності захворювання за даними церебральної комп'ютерної томографічної ангіографії (КТА) або магнітної резонансної ангіографії (МРА) у порівнянні з наявністю ангіографічної картини високої ймовірності за даними ЦСА?	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ
PICO 5	Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку з нормальною картиною МРА проведення ЦСА у порівнянні з невиконанням ЦСА?	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ
PICO 6	Чи підвищує точність діагностики ймовірного ВС-ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку проведення МРТ стінки судин на апараті високої роздільної	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ

PICO 7	здатності (МРТ-ССАВРР) у порівнянні з проведенням ЦСА? Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку проведення МРТ-ССАВРР у порівнянні з непроведенням даного обстеження?	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ
<i>Невропатологія</i>		
PICO 8	Чи впливає на точність діагностики достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку виявлення високоймовірного ангіографічного патерну за даними будь-якого методу візуалізації (ЦСА/КТА/МРА) у порівнянні з біопсією?	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ
PICO 9	Чи підвищує діагностичну точність виявлення достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність ЛМП за даними МРТ у порівнянні з результатами біопсії?	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ
PICO 10	Чи підвищує аутопсія точність діагностики достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку у порівнянні з проведенням тільки біопсії?	Чутливість, специфічність, ППЦ, НПЦ
PICO 11	Чи мають пацієнти дорослого віку з достовірним ПАЦНС та лімфоцитарною гістологічною картиною кращий прогноз у порівнянні з тими, які мають гранулематозну/некротизуючу гістологічну картину?	Н1: смерть протягом 3 місяців Н2: смерть протягом 12 місяців Н3: МШР 0-2 бали через 3 місяці Н4: МШР 0-2 бали через 12 місяців Н5: перший або повторний ішемічний та геморагічний інсульт (визначається як поява нових неврологічних симптомів з нейровізуалізаційним підтвердженням нового церебрального ураження)
<i>Лікування Індукційна терапія</i>		
PICO 12	Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку застосування глюкокортикоїдів разом з будь-яким іншим імуносупресивним препаратом у	Н1: смерть протягом 3 місяців Н2: смерть протягом 12 місяців Н3: МШР 0-2 бали через 3 місяці

PICO 13	порівнянні із застосуванням лише глюкокортикоїдів? Чи впливає на прогноз у пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС застосування комбінації мікофенолату мофетилу (MMF) та глюкокортикоїдів у порівнянні з комбінацією циклофосфаміду (СУС) та глюкокортикоїдів? Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу мікофенолату мофетил - мікофенолова кислота.	Н4: МШР 0-2 бали через 12 місяців Н5: перший або повторний ішемічний та геморагічний інсульт (визначається як поява нових неврологічних симптомів з нейровізуалізаційним підтвердженням нового церебрального ураження) Н6: побічний ефект, який призвів до припинення або зміни терапії Н1: смерть протягом 3 місяців Н2: смерть протягом 12 місяців Н3: МШР 0-2 бали через 3 місяці Н4: МШР 0-2 бали через 12 місяців Н5: перший або повторний ішемічний та геморагічний інсульт (визначається як поява нових неврологічних симптомів з нейровізуалізаційним підтвердженням нового церебрального ураження) Н6: побічний ефект, який призвів до припинення або зміни терапії
Вторинна профілактика PICO 14	Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку застосування антитромбоцитарних препаратів у порівнянні з відсутністю антитромбоцитарної терапії?	Н1: смерть протягом 3 місяців Н2: смерть протягом 12 місяців Н3: МШР 0-2 бали через 3 місяці Н4: МШР 0-2 бали через 12 місяців Н5: перший або повторний ішемічний та геморагічний інсульт (визначається як поява нових неврологічних симптомів з нейровізуалізаційним підтвердженням нового церебрального ураження) Н6: побічний ефект, який призвів до припинення або зміни терапії Н1: смерть протягом 24 місяців

<i>Підтримуюча терапія</i>	Чи покращує застосування довготривалої імуносупресії прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку порівняно з відсутністю довготривалої імуносупресії? Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС з гострим ішемічним інсультом у пацієнтів дорослого віку застосування внутрішньовенного тромболілізу (ВВТ) у порівнянні з відсутністю ВВТ? Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС з гострим ішемічним інсультом у пацієнтів дорослого віку застосування ендovasкулярної тромбектомії (ЕВТ) в порівнянні з відсутністю ЕВТ?	Н2: МШР 0-2 бали через 24 місяці Н3: повторний ішемічний або геморагічний інсульт протягом 12-24 місяців Н4: ремісія ПАЦНС Н5: загострення/прогресування ПАЦНС
<i>Лікування гострого ішемічного інсульту</i>		Н1: смерть протягом 3 місяців Н2: МШР 0-2 бали через 3 місяці Н3: будь-яка кровотеча протягом 24 годин після ВВТ Н4: симптоматичний внутрішньомозковий крововилив (СВМК)
PICO 15 PICO 16 PICO 17		Н1: смерть протягом 3 місяців Н2: МШР 0-2 бали через 3 місяці Н3: будь-яка кровотеча протягом 24 годин після ВВТ Н4: симптоматичний внутрішньомозковий крововилив (СВМК)

Збір та аналіз даних

Збір та аналіз даних проводився методологом ESO. Якщо необхідні дані не були представлені у відповідному дослідженні, ми зв'язувалися з автором, а в разі відсутності відповіді - зі співавторами дослідження. Якщо відповіді не було отримано, дані вважалися відсутніми. У деяких випадках автори були членами РГ, тому відсутні дані були перевірені.

Якщо це було необхідно для PICO і дані дозволяли, ми планували зведену оцінку на основі мета-аналізу випадкових ефектів з використанням програмного забезпечення RevMan версії 5.4.1 (Cochrane). Ми вирішили не проводити мета-аналіз через неузгодженість визначень та результатів у різних дослідженнях. Для PICO, висновки яких були схвалені на основі обсерваційних досліджень, особливості проведення дослідження, відбір суб'єктів, оцінка та статистична плутанина були оцінені за допомогою контрольного списку Шотландської міжвузівської мережі з розробки настанов (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>).

Оцінка якості доказів та формулювання рекомендацій

Доказові рекомендації базувалися на методології GRADE. Напрямок, сила та формулювання рекомендацій були визначені відповідно до профілів доказовості GRADE [12] та СОП ESO [11].

Заяви про експертний консенсус пропонувалися щоразу, коли члени РГ, призначені для певного PICO, вважали, що наявних доказів недостатньо для надання рекомендацій, заснованих на доказах, а також у випадках, коли практичні рекомендації є необхідними для рутинної клінічної практики. Заяви про експертний консенсус ґрунтувалися на голосуванні усіх експертів-членів РГ (Додатки).

Розробка проекту документа, доопрацювання та затвердження

Кожне питання PICO розглядалося в окремих розділах, відповідно до СОП ESO [11]. По-перше, в розділі «Аналіз доказових даних» узагальнювалися висновки відібраних робіт з акцентом на найбільш релевантні дані для відповіді на питання PICO. По-друге, «Додаткова інформація» додавалася, коли була необхідна більш детальна інформація про дослідження, згадані в першому розділі, або для надання інформації з досліджень, які не відповідали критеріям прийнятності, але вважалися такими, що надають важливі клінічні рекомендації з даної теми. По-третє, пункт «Заява про експертний консенсус» був доданий, коли РГ вважала, що доказів недостатньо для надання науково обґрунтованих рекомендацій, але були необхідні практичні рекомендації.

Текст Настанови був кілька разів переглянутий усіма членами РГ. Рекомендації та формулювання експертного консенсусу змінювалися за допомогою методу Delphi до тих пір, поки не було досягнуто згоди. Остаточний варіант документу був прорецензований двома зовнішніми рецензентами, двома членами Ради з розробки настанов та одним членом Виконавчого комітету ESO. Усі рекомендації та заяви про експертний консенсус підсумовані в Таблиці 2. - змінити питання PICO згідно табл 1

Таблиця 2. РЕЗЮМЕ PICO ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ

Рекомендація	Консенсусний висновок експертів
PICO 1 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку аналіз СМР на плеоцитоз та гіперпротеїнорахію у порівнянні з відсутністю аналізу СМР?	
У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС існує невизначеність щодо корисності дослідження СМР на плеоцитоз та/або гіперпротеїнорахію як діагностичного інструменту. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	У пацієнтів дорослого віку з клінічною підозрою на ПАЦНС ми рекомендуємо проводити дослідження СМР під час діагностичного обстеження для отримання діагностичної інформації, важливої для диференційної діагностики (наприклад, виключення постінфекційного васкуліту). Аналіз СМР не повинен обмежуватися визначенням кількості клітин і концентрації білка. Нормальні результати аналізу СМР не можуть виключити діагноз ПАЦНС.

РІСО 2 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку оцінка попередньо визначеного патерну пошкоджень паренхіми головного мозку за даними МРТ у порівнянні з відсутністю подібної оцінки?	
У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС існує невизначеність щодо клінічної корисності виявлення попередньо визначених нейровізуалізаційних патернів змін паренхіми головного мозку для підвищення точності діагностики ПАЦНС та диференціації ДС-ПАЦНС від ВС-ПАЦНС. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	У пацієнтів дорослого віку з достовірним або ймовірним ПАЦНС ми пропонуємо повідомляти про результати нейровізуалізації у стандартизований спосіб відповідно до описаних патернів паренхіматозного ураження та контрастного підсилення на МРТ з метою проспективного збору відповідних даних. Враховуючи потенційну похибку відбору пацієнтів, яким проводиться біопсія (тобто пацієнтів з псевдотуморозними ураженнями або вогнищами накопичення контрастної речовини), ми пропонуємо з обережністю застосовувати деякі нейровізуалізаційні патерни (наприклад, псевдотуморозні патерни) щодо діагностики ДС-ПАЦНС або ВС-ПАЦНС.
РІСО 3 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність лептоменінгеального підсилення (ЛМП) за даними МРТ у порівнянні з відсутністю ЛМП?	
У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС наявність ЛМП на МРТ не є специфічною нейровізуалізаційною ознакою, і його роль у підвищенні достовірності діагнозу ПАЦНС та у диференціації між ДС-ПАЦНС та ВС-ПАЦНС є невизначеною. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	
РІСО 4 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність ангиографічної картини високої ймовірності захворювання за даними церебральної комп'ютерної томографічної ангиографії (КТА) або магнітної резонансної ангиографії (МРА) у порівнянні з наявністю ангиографічної картини високої ймовірності за даними ЦСА?	
У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС ми не рекомендуємо рутинно проводити МРА замість ЦСА. Немає рекомендацій щодо КТА. Якість доказів: Дуже низька ⊕ Сила рекомендації: Сильна проти втручання ↓↓	1. Клінічна корисність КТА при ПАЦНС формально не порівнювалась з МРА та ЦСА, хоча цей метод широко використовується для оцінки цереброваскулярних розладів. Ми припускаємо, що КТА може не поступатися МРА, якщо використовується мультизрізова (більше 128 зрізів) методика. 2. ЦСА має вищу чутливість і специфічність у виявленні ураження судин середнього розміру при ПАЦНС і є менш інвазивною, ніж біопсія головного мозку. Пропонується розглядати можливість проведення ЦСА у пацієнтів з клінічною підозрою на ПАЦНС, коли МРА/КТА не є діагностично достовірними для встановлення діагнозу з високою ймовірністю.

РІСО 5 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку з нормальною картиною МРА проведення ЦСА у порівнянні з невиконанням ЦСА?	
У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС, за даними єдиного дослідження, відповідність даних МРА і ЦСА при ураженні судин середнього калібру є низькою, тому ми рекомендуємо розглянути можливість проведення ЦСА, якщо результати МРА в межах норми. Якість доказів: Дуже низька $\oplus$ Сила рекомендації: Слабка для втручання $\uparrow$?	
РІСО 6 Чи підвищує точність діагностики ймовірного ВС-ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку проведення МРТ стінки судин на апараті високої роздільної здатності (МРТ-ССАВРР) у порівнянні з проведенням ЦСА?	
РІСО 7 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку проведення МРТ-ССАВРР у порівнянні з непроведенням даного обстеження?	
У пацієнтів дорослого віку з ймовірним ВС-ПАЦНС немає достатньо даних стосовно МРТ-ССАВРР, щоб визначити, чи покращує цей метод точність діагностики у порівнянні з ЦСА. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	МРТ-ССАВРР є багатообіцяючою, але ще не валідованою методикою. Ми вважаємо, що її слід дослідити та валідизувати в проспективних багатоцентрових дослідженнях.
У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС існує недостатньо даних щодо виявлення змін високої діагностичної точності при проведенні або не проведенні МРТ-ССАВРР. Якість доказів: - Сила рекомендацій:	Тим часом ми вважаємо, що використання МРТ-ССАВРР має бути обмежене експертними центрами, а інтерпретація позитивного результату не повинна бути єдиним методом нейровізуалізації, що підтверджує діагноз ПАЦНС.
РІСО 8 Чи впливає на точність діагностики достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку виявлення високоймовірного ангіографічного патерну за даними будь-якого методу візуалізації (ЦСА/КТА/МРА) у порівнянні з біопсією?	
У пацієнтів дорослого віку з достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо виявлення змін високої діагностичної точності за наявності високоймовірного ангіографічного патерну за даними будь-якого методу візуалізації (ЦСА/КТА/МРА) порівняно з даними біопсії. Якість доказів: - Сила рекомендацій: -	Хоча інтерпретація даних є упередженою, оскільки пацієнти з ангіографічними ознаками судинних стенозів рідше скеровуються для біопсії головного мозку, ми рекомендуємо пропонувати біопсію пацієнтам з підозрою на ДС-ПАЦНС при отриманні нормальної ангіограми. У пацієнтів з ураженням судин за даними ЦСА, КТА або МРА ми рекомендуємо індивідуально обговорити можливість проведення біопсії головного мозку членами міждисциплінарної команди, що мають відповідний досвід та/або з експертом з діагностики та лікування ПАЦНС.

РІСО 9 Чи підвищує діагностичну точність виявлення достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність ЛМП за даними МРТ у порівнянні з результатами біопсії?	
У пацієнтів дорослого віку з достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо підвищення діагностичної точності у випадках наявності ЛМП за даними МРТ обстеження у порівнянні з результатами біопсії. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	Ми рекомендуємо проводити біопсію при клінічній підозрі на ПАЦНС за наявності у пацієнтів ЛМП на МРТ та нормальних результатів ЦСА. У разі відсутності ЛМП прицільна біопсія ділянок головного мозку, що накопичують гадоліній, може підвищити діагностичну точність біопсії порівняно зі сліпою біопсією.
РІСО 10 Чи підвищує аутопсія точність діагностики достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку у порівнянні з проведенням тільки біопсії?	
У пацієнтів дорослого віку з достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо діагностичної точності біопсії порівняно з аутопсією. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	Ми рекомендуємо пропонувати аутопсію у випадках летального кінця при високій підозрі на ПАЦНС і відсутності позитивного результату прижиттєвих досліджень, наприклад, біопсії мозку. Вивчення подібних випадків може дати нові знання для покращення ведення ПАЦНС в майбутньому.
РІСО 11 Чи мають пацієнти дорослого віку з достовірним ПАЦНС та лімфоцитарною гістологічною картиною кращий прогноз у порівнянні з тими, які мають гранулематозну/некротизуючу гістологічну картину?	
У пацієнтів дорослого віку з достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо прогностичної значущості лімфоцитарної гістологічної картини порівняно з гранулематозною та некротизуючою гістологічною картиною. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	Визнаючи низьку якість доказів, ми припускаємо, що лімфоцитарний васкуліт є відносно більш доброякісним станом, який характеризується нижчим рівнем інвалідизації та смертності порівняно з некротизуючим та гранулематозним васкулітом. Більше того, ми вважаємо, що гістологічна картина не повинна враховуватися при прийнятті рішень щодо тактики лікування.
РІСО 12 Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку застосування глюкокортикоїдів разом з будь-яким іншим імуносупресивним препаратом у порівнянні із застосуванням лише глюкокортикоїдів?	
У пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо клінічної корисності від застосування імуносупресивних препаратів на додаток до глюкокортикоїдів. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	Враховуючи потенційну тяжкість ПАЦНС, рецидивуючий перебіг захворювання та добре відомі побічні ефекти, пов'язані з токсичністю глюкокортикоїдів при їх тривалому застосуванні, ми пропонуємо розглянути можливість додавання імуносупресантів до глюкокортикоїдної терапії у більшості пацієнтів з ПАЦНС. Ми також вважаємо, що лікування легких фенотипів захворювання із застосуванням тільки глюкокортикоїдів має обговорюватися членами мультидисциплінарної експертної команди та/або експертом з діагностики та лікування ПАЦНС. У цьому контексті можна розглянути можливість застосування лише глюкокортикоїдів, особливо при легких фенотипах захворювання.

PICO 13 Чи впливає на прогноз у пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС застосування комбінації мікофенолату мофетилу (MMF) та глюкокортикоїдів у порівнянні з комбінацією циклофосфаміду (СУС) та глюкокортикоїдів?	
У пацієнтів дорослого віку з ПАЦНС існує невизначеність щодо оптимальної індукційної терапії (СУС або MMF), яку слід застосовувати в поєднанні з глюкокортикоїдами. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	Усім пацієнтам з ПАЦНС ми рекомендуємо розпочинати терапію або з СУС (перорально або внутрішньовенно) або з MMF, якщо в якості індукційної терапії розглядається можливість застосування імуносупресантів в поєднанні з глюкокортикоїдами. Ми рекомендуємо, щоб рішення про початок ініціальної терапії з СУС та глюкокортикоїдів або з MMF та глюкокортикоїдів приймалося на основі досвіду лікаря, тяжкості захворювання та уподобань пацієнта. MMF слід розглянути для підтримуючої терапії, щоб зменшити токсичність СУС при довготривалому лікуванні.
PICO 14 Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку застосування антитромбоцитарних препаратів у порівнянні з відсутністю антитромбоцитарної терапії?	
У пацієнтів дорослого віку з ПАЦНС існує невизначеність щодо рутинного застосування антитромбоцитарних препаратів. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	Ацетилсаліцилова кислота може мати позитивний ефект при ПАЦНС, що, можливо, пов'язано з його комбінованою антитромботичною та протизапальною дією, а також його можливою комплементарною взаємодією з глюкокортикоїдною терапією. Пацієнтам з ураженням великих/середніх судин ми рекомендуємо включати до терапії ацетилсаліцилову кислоту.
PICO 15 Чи покращує застосування довготривалої імуносупресії прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку у порівнянні з відсутністю довготривалої імуносупресії?	
У пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо доцільності застосування довготривалої імуносупресії. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	Ми рекомендуємо розпочинати підтримуючу терапію, якщо після індукційної терапії не було рецидиву. У пацієнтів без рецидивів ми рекомендуємо продовжувати підтримуючу терапію щонайменше 2 роки, перш ніж розглядати питання про припинення лікування.
PICO 16 Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС з гострим ішемічним інсультом у пацієнтів дорослого віку застосування внутрішньовенного тромболісису (ВВТ) у порівнянні з відсутністю ВВТ?	
У пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС та гострим ішемічним інсультом існує невизначеність щодо доцільності застосування ВВТ. Якість доказів: - Сила рекомендації: -	Доведено, що ВВТ є ефективним і безпечним методом лікування гострого ішемічного інсульту, і за відсутності абсолютних протипоказань ми рекомендуємо розглядати можливість проведення ВВТ навіть у пацієнтів з ПАЦНС в анамнезі, які мають симптоми гострого ішемічного інсульту.

	За відсутності відповідних даних ми пропонуємо дотримуватися критеріїв включення та виключення для проведення ВБТ, які використовуються при гострому ішемічному інсульті.
PICO 17 Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС з гострим ішемічним інсультом у пацієнтів дорослого віку застосування ендovasкулярної тромбектомії (ЕВТ) у порівнянні з відсутністю ЕВТ?	
У пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС та гострим ішемічним інсультом існує невизначеність щодо доцільності застосування ЕВТ. Якість доказів: - Сила рекомендацій: -	Оскільки оклюзія великих судин, як правило, асоціюється з важким інсультом, а в надгострому періоді захворювання не можна виключити іншу причину інсульту, пов'язану з оклюзією великих судин, навіть у пацієнтів з відомим ПАЦНС, ми вважаємо, що проведення ЕВТ є обґрунтованим у пацієнтів з ПАЦНС в анамнезі, які перебувають у ранньому або розширеному (завдяки використанню передових візуалізаційних технологій) часових вікнах для проведення ЕВТ.

Результати

Питання PICO

Діагностика

Обстеження СМР

PICO 1. Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку аналіз СМР на плеоцитоз та гіперпротеїнорахію у порівнянні з відсутністю аналізу СМР?

Аналіз наявних доказів. Під час літературного пошуку не було виявлено РКД та порівняльних досліджень, які б спеціально оцінювали клінічну ефективність діагностичних методів, заснованих на аналізі СМР у порівнянні з відсутністю аналізу СМР. Ми виявили 17 робіт (серії випадків і крос-секційні дослідження), в яких зібрано дані про 763 пацієнтів з ПАЦНС, але люмбальна пункція була виконана у 588 з 763 (77%) пацієнтів, а дані СМР були надані (часто як «позитивні» або «негативні») у 508 з 763 (67%) з усієї групи і у 508 з 588 (86%) пацієнтів, яким була виконана люмбальна пункція. Детальна інформація з відібраних робіт наведена у таблиці 3.

Аналіз СМР не був включений до початкових діагностичних критеріїв ПАЦНС, запропонованих Calabrese and Mallek [3], але вони повідомили про аномальні результати аналізу СМР у 41 з 46 (81%) пацієнтів, що свідчить про чутливість наявності плеоцитозу або гіперпротеїнорахії на рівні 68% для діагностики ПАЦНС. У серії досліджень клініки Мейо [19] зміни у СМР були виявлені у 81,1% випадках ПАЦНС (у 91,4% випадках - підтверджених біопсією, та у 74,4% випадках - підтверджених ангіографією). Згідно даних французького реєстру [20], порівняння ВС-ПАЦНС і ДС-ПАЦНС виявило статистично значуще підвищення частоти змін СМР при ДС-ПАЦНС (91%), ніж при ВС-ПАЦНС (62%).

Загальна частота змін СМР у пацієнтів з ПАЦНС становила 77,8% (у 395 випадках з 508), у вигляді плеоцитозу (у 46% пацієнтів) та гіперпротеїнорахії (у 70% пацієнтів).

При аналізі даних відповідних досліджень ми розраховували чутливість (77,7%), специфічність (68,3%), ППЦ (86,6%), НПЦ (53,6%) та діагностичну точність (75,1%) аномального аналізу СМР у пацієнтів з ПАЦНС. Крім того, ми виявили частоту плеоцитозу СМР (визначеного як >5 клітин/мл) і гіперпротеїнорахії (визначеної як рівень білку >45 мг/дл) у 47% та у 71% пацієнтів, відповідно.

Додаткова інформація. У двох систематичних оглядах [15, 16] проаналізовано дані про результати дослідження СМР у пацієнтів з ПАЦНС, у більшості з яких діагноз був встановлений на основі критеріїв Calabrese and Mallek [3]. Аномальні результати дослідження СМР були зареєстровані у 74,4% і 75% пацієнтів відповідно. Крім того, в систематичному огляді та мета-аналізі Beuker et al. [17] представлені дані СМР у 581 з 911 пацієнтів, з яких у 75% випадків були виявлені відхилення в показниках СМР.

Більшість досліджень, наведених у таблиці 3, визначали гіперпротеїнорахію як рівень білка в СМР >45 мг/дл, але в трьох дослідженнях використовувався поріг 50 мг/дл [20, 50, 59], а в одному - 80 мг/дл [31]. Нещодавнє дослідження, в якому оцінювали загальний білок в СМР у 633 учасників (середній вік $70,9 \pm 11,6$ років), виявило, що середній рівень білка в СМР становив $52,2 \pm 18,4$ мг/дл з 95% довірчим інтервалом (ДІ) для діапазону 24,0-93,4 мг/дл (загальний діапазон – 14,0-148,0 мг/дл) [33]. Вік, чоловіча стать і діабет незалежно асоціювалися з вищим рівнем білка в СМР. Більше того, аналіз СМР повторювали у 66 осіб протягом 2,5 років, коефіцієнт повторюваності складав 26,1 мг/дл, причому в 11 випадках різниця між серійними вимірюваннями білка в СМР становила >20 мг/дл. Таким чином, рівень білка в СМР може значно варіювати і перевищувати поріг 45 або 50 мг/дл навіть у здорових людей.

Враховуючи можливість низьких показників плеоцитозу СМР у пацієнтів з діагнозом ПАЦНС, діагноз ПАЦНС не можна виключати або вважати малоймовірним, навіть якщо кількість лейкоцитів у СМР становить менше 5/мкл.

Оскільки рівень загального білка в СМР може часто перевищувати 45 мг/дл у здорових осіб або у пацієнтів із незапальними захворюваннями ЦНС, слід з обережністю інтерпретувати рівень білка в СМР, якщо він незначно перевищує поріг 45 мг/дл, особливо коли відсутній плеоцитоз в СМР. Крім того, наявні на теперішній час дані не дозволяють обговорювати диференційну діагностику між ДС-ПАЦНС та ВС-ПАЦНС.

Нарешті, в літературі ще менше даних про роль інших показників у СМР, включаючи олігоклональні смуги та проточну цитофлуориметрію, і зовсім немає інформації про антинейрональні антитіла, хоча аутоімунні енцефаліти є актуальною та недослідженою сферою диференційної діагностики. Так само не існує стандартизації для диференційної діагностики постінфекційних васкулітів, наприклад, артеріопатії, спричиненої вірусом вітряної віспи.

Основним висновком аналізу є той факт, що відсутність спеціальних порівняльних досліджень, неоднорідність даних щодо діагностичних процедур і гетерогенної популяції пацієнтів у наявних дослідженнях перешкоджають

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 1)

У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС існує невизначеність щодо корисності обстеження СМР на плеоцитоз та/або гіперпротеїнорахію як діагностичного засобу.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

створенню рекомендацій.

Консенсусні висновки експертів (PICO 1)

У пацієнтів дорослого віку з клінічною підозрою на ПАЦНС ми рекомендуємо проводити дослідження СМР під час діагностичного обстеження для отримання інформації, важливої для диференційної діагностики (наприклад, виключення постінфекційного васкуліту). Аналіз СМР не повинен обмежуватися визначенням кількості клітин і концентрації білка. Нормальні результати аналізу СМР не можуть виключити діагноз ПАЦНС.

Нейровізуалізаційне обстеження

PICO 2 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку оцінка попередньо визначеного патерну пошкоджень паренхіми головного мозку за даними МРТ у порівнянні з відсутністю подібної оцінки?

Аналіз сучасних доказів. Цей PICO стосується огляду нейровізуалізаційних даних, в яких використовувалися конкретні, попередньо визначені патерни нейровізуалізаційних змін з метою забезпечення додаткової діагностичної точності, включаючи диференціацію ДС-ПАЦНС від ВС-ПАЦНС [2, 3]. РГ були попередньо визначені наступні нейровізуалізаційні патерни: гострий внутрішньомозковий крововилив (ВМК)/субарахноїдальний крововилив (САК); псевдотуморозний (або пухлиноподібний) патерн; множинні гострі/підгострі ішемічні ураження; одиничне гостре/підгостре ішемічне ураження; хвороба дрібних судин (ХДС) (згідно критеріїв STRIVE) [34], вогнища накопичення контрастної речовини в паренхімі мозку; ураження спинного мозку.

Під час літературного пошуку не було виявлено жодного РКД та жодного порівняльного дослідження, яке б спеціально оцінювало ефективність МРТ у порівнянні з відсутністю такої оцінки. 18 досліджень, відібраних для аналізу даних (Таблиця 4), охопили 660 пацієнтів у широкому часовому діапазоні (1987-2020 рр.). У трьох дослідженнях [19, 27, 35] представлені дані найбільшої

кількості пацієнтів (393 з 660 пацієнтів, 59,5%). У 230 пацієнтів було діагностовано «достовірний» ПАЦНС, переважно ДС-ПАЦНС (226 пацієнтів). З 398 пацієнтів з «ймовірним» ПАЦНС 303 пацієнти мали ВС-ПАЦНС. У 32 пацієнтів інформація про підтип ПАЦНС була недоступна. Дані МРТ були доступні у 615 пацієнтів; ці дані не були послідовними з точки зору описання характеристик паренхіматозного ураження, постконтрастних характеристик та детальних висновків.

У 90 з 660 (13,6%) пацієнтів був зареєстрований ВМК/САК, але в деяких дослідженнях ця інформація була відсутня, і тому, можливо, показники були заниженими. Псевдотуморозний патерн спостерігався у меншості пацієнтів (у 27 з 660 або у 4,1%). Частота цього патерну також, ймовірно, була заниженою, але в серії випадків, проведених в одній установі, псевдотуморозний патерн також зустрічався рідко. Наявність гострих/підгострих ішемічних уражень не була послідовно оцінена як одиничне або множинне ураження; конкретні повідомлення про одиничне ішемічне ураження було у 42 з 660 (6,4%) пацієнтів, а про множинні ішемічні ураження - у 123 з 660 (18,6%) пацієнтів. Накопичення контрастної речовини тканиною мозку фіксувалося у 135 з 660 (20,4%) пацієнтів. Частота ХДС також ймовірно була значно заниженою, вона була описана лише у 58 з 660 (8,8%) пацієнтів. Ще рідше повідомлялося про ураження спинного мозку (у 5 з 660 (0,8%) пацієнтів) і лише в одному випадку не було зафіксовано супутнього ураження головного мозку.

Додаткова інформація. Наявні дані неоднорідні, а звітність щодо багатьох ключових характеристик є неповною. Це значною мірою є наслідком ретроспективного дизайну досліджень і відсутності попередньо спланованого, стандартизованого діагностичного обстеження. Було дублювання нейровізуалізаційних патернів; наприклад, повідомлялося про одночасне співіснування декількох патернів (наприклад, поєднання ВМК з ХДС або з одиничним/множинним ішемічним ураженням) в одного і того ж пацієнта. Опис патерну ХДС не був детальним у більшості робіт, а там, де ця інформація була надана, не використовувалися рекомендації щодо стандартизації звітності про цей патерн [34]. В усіх випадках ураження спинного мозку діагноз був встановлений на основі гістопатологічного аналізу, як достовірний ПАЦНС [2], але інформація стосовно проведення диференційних діагнозів була відсутня. Систематичне дослідження всього невраксису не проводилося рутинно у включених серіях клінічних випадків або, фактично, загалом в клінічній практиці. Попередні повідомлення свідчать, що 5-29% пацієнтів з ПАЦНС можуть мати «пухлиноподібне» або «псевдотуморозне» ураження, що імітує новоутворення, тому пухлини є важливим елементом диференційної діагностики і таким пацієнтам, зазвичай, проводять біопсію головного мозку. Однак, у більшості випадків неможливо отримати інформацію про техніку проведення біопсії та її результати, тому неможливо припустити калібр ураженої судини. У французькій когорті [35] не було суттєвої різниці в нейровізуалізаційних патернах між двома підгрупами ПАЦНС. Найбільша опублікована на сьогодні серія випадків псевдотуморозного ПАЦНС - це ретроспективний огляд [42] 10 гістопатологічно

підтверджених випадків, з якого були виключені пацієнти з гістопатологічними знахідками бета-амілоїд-асоційованого ангіїту, церебральної амілоїдної ангіопатії, асоційованої з запаленням (ЦАААЗ) та васкуліту, що виник на фоні інфекції. Виключення пацієнтів з бета-амілоїд-асоційованим ангіїтом та/або з ЦАААЗ може потенційно стати пасткою при застосуванні цих даних у клінічній практиці, так як виникає ризик ігнорування ДС-ПАЦНС, що проявляється псевдотуморозною картиною [42].

На жаль, у більшості звітів або серій випадків не було точного визначення патерну контрастного підсилення, відповідно до стандартизованих описів (наприклад, просоподібне або точкове та криволінійне гадолінієве підсилення) [43, 44].

Нарешті, не було повідомлень про жодну нейровізуалізаційну картину (включаючи псевдотуморозний ПАЦНС), як про таку, що може вказувати на підтип ПАЦНС. За відсутності даних проспективних досліджень цей факт не підтверджує доцільність врахування індивідуальних нейровізуалізаційних патернів для діагностики та визначення підтипів ПАЦНС. Факт накопичення контрастної речовини паренхімою мозку до моменту проведення біопсії, порівняно з позитивними результатами ЦСА більш істотно асоціювався з ймовірністю підтвердження ПАЦНС за даними біопсії (60% проти 23%; $p=0,001$) [20], однак потенційна похибка відбору полягала в тому, що підсилення контрастом було критерієм для проведення біопсії.

Недостатнє висвітлення питань нейровізуалізації та відсутність спеціальних порівняльних досліджень, а також гетерогенність використовуваних методів нейровізуалізації та отриманих даних не дають змоги розробити рекомендації.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 2)

У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС існує невизначеність щодо клінічної корисності виявлення попередньо визначених нейровізуалізаційних патернів змін паренхіми головного мозку для підвищення точності діагностики ПАЦНС та диференціації ДС-ПАЦНС від ВС-ПАНС.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 2)

У пацієнтів дорослого віку з достовірним або ймовірним ПАЦНС ми пропонуємо повідомляти про результати нейровізуалізації у стандартизований спосіб, відповідно до описаних патернів паренхіматозного ураження та контрастного підсилення на МРТ з метою проспективного збору відповідних даних.

Враховуючи потенційну похибку відбору пацієнтів, яким проводиться біопсія (тобто пацієнтів з псевдотуморозними ураженнями, або вогнищами накопичення контрастної речовини), ми пропонуємо з обережністю відносити деякі нейровізуалізаційні патерни (наприклад, псевдотуморозні патерни) до ДС-ПАЦНС або ВС-ПАЦНС.

РІСО 3 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність лептоменінгеального підсилення (ЛМП) за даними МРТ у порівнянні з відсутністю ЛМП?

Аналіз наявних доказів. У цьому РІСО оцінювали переваги ЛМП після введення контрастних речовин на основі гадолінію стосовно підвищення точності діагностики ПАЦНС, включаючи уточнення діагнозу щодо до калібру уражених судин.

Чотири роботи були визнані придатними для вилучення даних (Таблиця 5) [19,20,23,29].

Усі дослідження були ретроспективними, включали 323 пацієнти, з яких у 297 (91,9%) пацієнтів проведене МРТ дослідження, хоча в більшості досліджень не повідомлялося про частку пацієнтів, якій вводилися контрастні речовини на основі гадолінію. 98 з 323 (30,3%) пацієнтів мали «достовірний діагноз» ДС-ПАЦНС, а 225 з 398 (56,5%) пацієнтів - ВС-ПАЦНС; 9 пацієнтів мали позитивні результати біопсії та ангіографії [19]. Загалом 73 пацієнти мали ЛМП (22,6% від загальної кількості та 24,6% від кількості пацієнтів, яким проводили МРТ). Щодо підтипів ПАЦНС, то за даними французької когорти, серед пацієнтів з ЛМП, ДС-ПАЦНС був діагностований у 14 з 26 пацієнтів, а ВС-ПАЦНС у 10 з 59 пацієнтів (53,8% і 16,9% відповідно) [20]; в серії випадків клініки Мейо, серед пацієнтів з ЛМП ДС-ПАЦНС діагностувався у 29 з 71 пацієнтів, а ВС-ПАЦНС – у 8 зі 120 пацієнтів (40,8% і 6,7%, відповідно) [19].

У серії досліджень клініки Мейо [4] невелика підгрупа з восьми пацієнтів мала виражене ЛМП, яке було дифузним, багатоплямистим і часто розповсюджувалося на обидві півкулі та задню черепну ямку.

Додаткова інформація. ЛМП, не пов'язане з ПАЦНС, не аналізувалося. Загальновизнано, що деякі захворювання асоціюються з ЛМП, починаючи від неопластичних або інфекційних процесів і закінчуючи нейрозапальними захворюваннями, такими як нейросаркоїдоз і розсіяний склероз [45]. Серед цереброваскулярних захворювань ЛМП пов'язане з маркерами надгострого пошкодження, як при ішемічному інсульті, так і при транзиторній ішемічній атаці [46, 47]. Більше того, ЛМП, ймовірно, відображає руйнування гематоенцефалічного бар'єру в судинах, що проходять через субарахноїдальний простір, і є неспецифічною нейровізуалізаційною ознакою [48].

Не існує робіт, які б підтверджували діагностичну корисність ЛМП для диференціації ПАЦНС та інших захворювань. Більше того, периваскулярні та нетрансмуральні запальні інфільтрати є гістопатологічними ознаками ЦАААЗ та пов'язаних з амілоїдом аномалій візуалізації, а клінічні та нейровізуалізаційні дані останніх, включаючи ЛМП, можуть не відрізнятися від ДС-ПАЦНС [49-52].

Насамкінець, хоча вважається, що ЛМП частіше спостерігається при ДС-ПАЦНС, немає впевненості, що це є корисним для проведення високоточної диференціації ДС-ПАЦНС та ВС-ПАЦНС.

Рекомендація, заснована на доказах (РІСО 3)

У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС наявність ЛМП на МРТ не є специфічною нейровізуалізаційною ознакою, і його роль у підвищенні достовірності діагнозу ПАЦНС та у диференціації між ДС-ПАЦНС та ВС-ПАЦНС є невизначеною.

Якість доказів: -

Сила рекомендацій: -

Візуалізація судин головного мозку

РІСО 4 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність ангіографічної картини високої ймовірності захворювання за даними церебральної комп'ютерної томографічної ангіографії (КТА) або магнітної резонансної ангіографії (МРА) у порівнянні з наявністю ангіографічної картини високої ймовірності за даними ЦСА?

Аналіз сучасних доказів. У цьому РІСО порівнюється діагностична точність неінвазивних методів візуалізації судин (МРА, КТА) та ЦСА у пацієнтів з ймовірним/достовірним ПАЦНС. Ця тема набуває все більшої актуальності у зв'язку з постійним зменшенням використання ЦСА і одночасним збільшенням використання неінвазивних методів візуалізації судин (КТА, МРА). Для завдань цього РІСО під МРА розуміється внутрішньочерепна тривимірна часопротітна методика МРА; для інших методик дані відсутні.

Під час літературного пошуку було виявлено 64 роботи, але після повнотекстового аналізу лише п'ять робіт [20, 28, 40, 41, 53] виявилися придатними для вилучення даних і їх підсумовано в Таблиці 6. Таблиця 6 біс підсумовує ризик упередженості.

У відібраних роботах було залучено 186 пацієнтів з ПАЦНС, серед яких у 109 випадках (58,6%) проводилась ЦСА і 122 випадках (65,6%) - МРА або КТА; дані про решту пацієнтів були недоступні або недостатньо детальні.

Cosottini et al. [53] відібрали вісім пацієнтів з ВС-ПАЦНС, встановленим за допомогою ЦСА, для проведення прямого порівняння між МРА 1,5 Тесла (Т) і МРА 3Т. Дослідження має ряд обмежень, зокрема, різні часові рамки, в яких виконувалися діагностичні методики. Тим не менш, автори повідомили, що у пацієнтів з ПАЦНС при проведенні ЦСА виявлено 827 внутрішньочерепних стенозів; порівняльна чутливість до стенозу судин у 3Т тривимірної часопротітної методики МРА складала 47%, а у 1,5Т тривимірної часопротітної методики МРА – 14%. У когорті Французького реєстру [20, 54-56] підгрупа з 31 пацієнта [55] надала дані для прямого порівняння МРА та ЦСА (але не КТА) щодо діагностичної відповідності зображень судин. На початковому етапі, до початку

лікування, проводилась як внутрішньочерепна тривимірна часопролітна МРА (20 пацієнтам - на 1,5Т МРТ апараті, 11 пацієнтам - на 3Т МРТ апараті), так і ЦСА з інтервалом ≤ 2 тижні. У 25 з 31 пацієнтів (81%) з аномальними показниками ЦСА всі, окрім одного, мали зміни на тривимірній часопролітній МРА. У шести пацієнтів з нормальною картиною ЦСА також не було виявлено жодних відхилень на тривимірній часопролітній МРА. При аналізі за сегментами співпадіння між 1,5Т тривимірною часопролітною МРА і ЦСА становило 0,82 (95% ДІ, 0,75-0,93), а між 3Т тривимірною часопролітною МРА і ЦСА - 0,87 (95% ДІ, 0,78-0,91).

Додаткова інформація. Визначення «ангіографічна картина з високою ймовірністю для діагностики ПАЦНС» було запропоноване Duna et Calabrese [13] з використанням ЦСА і спочатку називалася «класичні ангіографічні ознаки ангіїту ЦНС». Хоча МРА широко використовується для неінвазивної оцінки пацієнтів з ПАЦНС як альтернатива ЦСА; використання різних методів нейровізуалізації, таких як МРА, не було валідовано, а КТА, зокрема, є недостатньо дослідженим. Різні методи мають різне потенційне застосування, особливо щодо калібру судин, але всі отримані результати є неспецифічними. Пряме порівняння результатів МРА і ЦСА відсутнє, а висновки щодо точності діагностики ґрунтуються на одному ретроспективному дослідженні, яке включало 31 пацієнта і мало ряд обмежень, що не дозволяє узагальнити його результати [55]. Слабкими сторонами дослідження є невеликий розмір вибірки і обмеження порівняння тільки судинами-гілками Вілізієва кола першого і другого порядку; МРА не дозволяє достовірно ідентифікувати уражені судини в сегментах менших за М3-А3-Р3, і, отже, залучення більшості судин середнього розміру залишилося б невиявленим. З огляду на це, ступінь узгодженості між даними ЦСА та МРА оцінювали лише для виявлення стенозу судин у попередньо визначених сегментах внутрішньочерепних судин, а не для виявлення високоймовірної ангіографічної картини. Основним диференційним діагнозом для ВС-ПАЦНС є атеросклероз, і пропозиція Duna et Calabrese [13] щодо високоймовірної ангіографічної картини стосувалася переважно цього питання. Тим не менш, ангіографічні картини проміжної і низької ймовірності також були описані, і деякі дослідження [13] розглядали пацієнтів з ВС-ПАЦНС, які мали ангіографічну картину високої і проміжної ймовірності. Питання «ангіографічна картина з високою ймовірністю для діагностики ПАЦНС» формально не розглядалося у відношенні інших, відмінних від ЦСА, методів візуалізації судин.

Нарешті, діагностична точність МРА у порівнянні з ЦСА була оцінена в одному ретроспективному дослідженні, яке показало задовільну узгодженість між результатами МРА і ЦСА при стенозі великих судин (лише трохи вищу для 3Т сканерів проти 1,5Т сканерів) і низьку - при ураженні середніх судин, тому МРА,

схоже, має нижчу діагностичну точність, ніж ЦСА. З іншого боку, ми не маємо даних щодо діагностичної точності КТА.

Рекомендації, засновані на доказах (PICO 4)

У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС ми не рекомендуємо рутинно проводити МРА замість ЦСА. Немає рекомендацій щодо застосування КТА

Якість доказів: Дуже низька $\oplus$

Сила рекомендації: Сильна проти втручання $\downarrow\downarrow$

Консенсусні висновки експертів (PICO 4)

1. Клінічна корисність КТА при ПАЦНС формально не порівнювалась з МРА та ЦСА, хоча цей метод широко використовується для оцінки цереброваскулярних розладів. Ми припускаємо, що КТА може не поступатися МРА, якщо використовується мультизрізова (більше 128 зрізів) методика.

2. ЦСА має вищу чутливість і специфічність у виявленні ураження судин середнього розміру при ПАЦНС і є менш інвазивним, ніж біопсія головного мозку. Пропонується розглядати можливість проведення ЦСА у пацієнтів з клінічною підозрою на ПАЦНС, коли МРА/КТА не є діагностично достовірними для встановлення діагнозу з високою ймовірністю.

PICO 5 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку з нормальною картиною МРА проведення ЦСА у порівнянні з невиконанням ЦСА?

Аналіз сучасних доказів. Темою цього PICO є клінічна корисність проведення МРА при ПАЦНС великих і середніх судин у порівнянні з ЦСА. Наявні докази є такими ж, як і для PICO 4, і підсумовані у таблиці 7. Існує одне дослідження, в якому безпосередньо порівнювали дані МРА і ЦСА в невеликій вибірці з 31 пацієнта з французького реєстру [55], але порівняння було зосереджено на стенозі, а не на аніографічному патерні високої ймовірності.

Додаткова інформація. Основним обмеженням МРА є оцінка судин середнього розміру, а ЦСА, як відомо, має найбільшу просторову роздільну здатність. КТА не оцінювалась в цьому контексті, але добре відомі обмеження КТА (без КТ-перфузії) у виявленні оклюзії судин середнього калібру при гострому інсульті, що може сприяти відсутності довіри до цієї методики як заміни ЦСА у випадках нормальної картини МРА та все ще наявної клінічної підозри на ПАЦНС [57, 58]. Ще однією проблемою в раніше згаданому дослідженні [55] є те, що результати ЦСА і МРА визначалися як «аномальний» або «нормальний», але без подальшої градації категорії «аномальний». Крім того, серед 31 пацієнта, залученого у дослідження, у 16 пацієнтів була проведена біопсія головного мозку, з яких у 8 (50%) випадках було зареєстровано позитивні результати біопсії, цей факт може пояснюватися існуванням проміжної категорії – ураження судин

середнього калібру. Дійсно, 25 хибнонегативних судинних сегментів за даними тривимірної часопролітної МРА, які виявлялися лише при ЦСА, були позначені як «судини малого калібру» у 16 випадках, «судини середнього калібру» - у 8 випадках і «судини великого калібру» - в 1 випадку. Фактичний консенсус щодо калібру внутрішньочерепних судин не є темою цієї настанови, але калібр дрібних судин означає, що вони не завжди виявляються навіть при ЦСА, і 24 з 25 хибнонегативних сегментів за даними МРА можуть бути визначені як «судини середнього калібру». Щодо 7 хибнопозитивних сегментів судин, виявлених при МРА, але не при ЦСА (судини середнього калібру в 4 випадках і судини малого калібру в 3 випадках), можна запропонувати аналогічне міркування про потенційні артефактні знахідки при проведенні МРА через низьку чутливість/специфічність цього методу щодо обстеження судин середнього калібру. Питання впливу напруженості магнітного поля (наприклад, 1,5Т проти 3Т) на чутливість МРА, зокрема для артерій середнього калібру, нещодавно розглядалося Shi et al. [59], але не безпосередньо при ПАЦНС і без порівняння з даними ЦСА.

Слід враховувати, що атеросклероз залишається основним диференціальним діагнозом у пацієнтів з мультифокальним ураженням великих і середніх судин, а ЦСА має вищу точність щодо оцінки важкості і характеру ураження. Інша проблема полягає в тому, що атеросклероз є широко розповсюдженим захворюванням і у деяких випадках слід розглядати одночасну наявність ПАЦНС та атеросклерозу. «Ангіографічна картина високої ймовірності» [13] спочатку була запропонована для більш широкого кола захворювань, включаючи атеросклероз, ніж та, що окреслена критеріями Birnbaum and Hellmann [2].

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 5)

У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС ми рекомендуємо виконувати ЦСА, якщо МРА в нормі.

Якість доказів: Дуже низька $\oplus$

Сила рекомендації: Слабка для втручання $\uparrow$?

PICO 6 Чи підвищує точність діагностики ймовірного ВС-ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку проведення МРТ стінки судин на апараті високої роздільної здатності (МРТ-ССАВРР) у порівнянні з проведенням ЦСА?

PICO 7 Чи підвищує точність діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку проведення МРТ-ССАВРР у порівнянні з непроведенням даного обстеження?

Аналіз сучасних доказів. Тема PICO 6 і 7 стосується клінічної цінності МРТ-ССАВРР на додаток до ЦСА для підвищення точності діагностики ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку, які відповідають критеріям ймовірного/достовірного ПАЦНС.

Після скринінгу літератури три роботи виявилися придатними для вилучення даних, які підсумовані у таблиці 8 [23, 29, 41].

У вибраних дослідженнях надані дані про 73 пацієнта з ПАЦНС (29 (40%) пацієнтів з ВС-ПАЦНС), що були включені у період з 2009 по 2020 рік [23, 29, 41]. В усіх роботах зазначалося підсилення судинної стінки (ПСС), як основна знахідка, що співпадає з наявними стенозами артерій на МРА/ЦСА, а також часто виявляється в інших нестенозованих сегментах. Thaler et al. [41] повідомили, що усі пацієнти з ПСС також мали артеріальний стеноз за даними тривимірної часопротітної МРА або ЦСА, який у 38% пацієнтів співпадав з локалізацією ПСС. За даними Sundaram and Sylaja [23], у 19 з 20 (95%) пацієнтів, що мали ПСС, також були виявлені аномалії за результатами ЦСА.

У дослідженнях, що уточнюють картину підсилення [23, 29], частіше зустрічалося концентричне ПСС, ніж ексцентричне ПСС (85%-95%). Було недостатньо даних для оцінки інших біомаркерів, отриманих при проведенні МРТ-ССАВРР, включаючи передконтрастне потовщення і спонтанний T2-сигнал стінки судини.

Додаткова інформація. МРТ-ССАВРР - це новий метод нейровізуалізації, який може відображати стінку судин, включаючи стінки внутрішньочерепних артерій, з достатнім співвідношенням сигнал/шум, щоб оцінити інтрамуральне поглинання гадолінію після периферичного внутрішньовенного введення контрасту. При запальних процесах внутрішньочерепних артерій, включаючи ПАЦНС, МРТ-ССАВРР може продемонструвати потовщення судинної стінки і ПСС як в місцях артеріальних стенозів, так і в нестенотичних ділянках за даними МРА або ЦСА [60]. Зростає дослідницький і клінічний інтерес до ПСС, оскільки цей феномен може мати додатковий потенціал для вивчення патологічних процесів в стінці судини, які погано візуалізуються за допомогою методів, що оцінюють просвіт судин (КТА, МРА, ЦСА).

Дослідження Ferlini et al. [61] включало пацієнтів з ПАЦНС і вторинним васкулітом ЦНС, в ньому представлені обмежені дані щодо підгрупи ПАЦНС. Проте усі пацієнти з васкулітом ЦНС, діагностованим за допомогою ЦСА, мали відповідне ПСС.

У трьох дослідженнях [23, 41, 61] у пацієнтів з діагнозом ПАЦНС критерієм включення було проведення МРТ-ССАВРР; таким чином, залишається невідомим як МРТ-ССАВРР може змінювати точність діагностики ПАЦНС. Жодне дослідження не надало адекватної інформації щодо зміни діагностичної точності, яку забезпечує МРТ-ССАВРР порівняно з ЦСА. Крім того, в усіх дослідженнях була упередженість щодо ВС-ПАЦНС, оскільки МРТ-ССАВРР зазвичай використовують у пацієнтів з уже попередньо виявленим внутрішньочерепним стенозом. Дійсно, Karaman et al. [29] включили 23 пацієнта з ішемічними подіями, що щойно виникли, і значним стенозом внутрішньочерепних судин великого калібру за даними ЦСА або МРА. За ознаками концентричного потовщення судинної стінки та ПСС автори повідомили, що чутливість і специфічність розрізнення ПАЦНС та інших васкулопатій становила 95,2%, 75% та 95,2%, 68,8% відповідно. На жаль, не було отримано конкретних даних щодо діагностичної

ефективності МРТ-ССАВРР для підгрупи з 10 пацієнтів з діагнозом «ймовірного ПАЦНС», а також не було проведено порівняння результатів ЦСА та МРТ-ССАВРР. Одним з релевантних імітаторів ПСС, що має патерн васкуліту є наслідки ендovasкулярного лікування, зокрема, використання стент-ретриверу. Це питання розглядається при обговоренні РІСО 17.

Загалом, наявні дані не дають достатніх підстав для відповідей на питання цих РІСО. Додаткові обмеження для інтерпретації даних включають варіабельність апаратного забезпечення МРТ, напруженість поля режиму «чорної крові» та параметри послідовностей.

Нарешті, не існує стандартизованого способу оцінки ПСС, а також узгодженості щодо часу проведення МРТ-ССАВРР – до встановлення діагнозу та призначення лікування або після цього.

Доступна література не містить достатніх даних, щоб відповісти на питання і розробити рекомендації.

Рекомендації, засновані на доказах (РІСО 6 і 7)

У пацієнтів дорослого віку з ймовірним ВС-ПАЦНС існує невизначеність щодо покращення діагностики за допомогою МРТ-ССАВРР у порівнянні з ЦСА.

Якість доказів: -

Сила рекомендації:

У пацієнтів дорослого віку з підозрою на ПАЦНС існує невизначеність щодо змін діагностичної точності при проведенні або не проведенні МРТ-ССАВРР у порівнянні з ЦСА.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (РІСО 6 та 7)

МРТ-ССАВРР є багатообіцяючою, але ще не затвердженою методикою. Ми вважаємо, що її слід дослідити та валідизувати в проспективних багатоцентрових дослідженнях.

Водночас ми вважаємо, що використання МРТ-ССАВРР повинно бути обмежене експертними центрами, а інтерпретація позитивного результату не повинна бути єдиним нейровізуалізаційним методом, що підтверджує діагноз ПАЦНС.

Невропатологія

РІСО 8 Чи впливає на точність діагностики достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку виявлення високоїмовірного ангиографічного патерну за даними будь-якого методу візуалізації (ЦСА/КТА/МРА) у порівнянні з біопсією?

Аналіз сучасних даних. У сучасній практиці біопсія головного мозку рідше проводиться у пацієнтів з ангіографічними доказами наявності судинних стенозів. І навпаки, пацієнтам з нормальними даними судинної візуалізації та клінічною підозрою на ПАЦНС може бути запропонована біопсія. Рішення щодо проведення біопсії також може легше прийматися у випадках псевдотуморозного ПАЦНС, де основним диференційним діагнозом, ймовірно, є злоякісна пухлина. Літературний пошук виявив обмежені дані щодо результатів одночасного проведення церебромінгальної біопсії та ангіографії. Було відібрано чотири роботи, а отримані дані були узагальнені у таблиці 9 [19,20,29,62]. Ці дослідження включали інформацію про 437 пацієнтів з ПАЦНС (146 - з достовірним ПАЦНС і 304 - з імовірним ПАЦНС); лише у дев'яти пацієнтів ПАЦНС був підтверджений як даними ангіографії, так і гістопатологічним обстеженням.

Додаткова інформація. Підгрупи ПАЦНС визначалися відповідно до розміру уражених судин. Відсутність змін у великих судинах за підозр на ПАЦНС як правило супроводжується подальшими рекомендаціями щодо проведення біопсії головного мозку. На жаль, в літературі повідомлялося про відсутність високої ймовірності ангіографічного патерну незалежно від методу ангіографії (ЦСА, МРА, КТА), а також про відсутність даних для порівняння чутливості цих методів візуалізації. Крім того, повідомлялося тільки про наявність стенозу, а не специфічної ангіографічної картини. Зважаючи на ці обмеження в опублікованих дослідженнях, пацієнтам з ДС-ПАЦНС частіше виконувалася діагностична біопсія, так як при ДС-ПАЦНС ангіографічна картина є незмінною. У пацієнтів з ДС-ПАЦНС також частіше виявлялися церебральні ураження, що накопичують гадоліній, і рідше гострі церебральні інфаркти, ніж у пацієнтів з ВС-ПАЦНС.

З іншого боку, пацієнти з ангіографічною картиною судинного стенозу частіше мали гострі ішемічні ураження, рідше мали ураження головного мозку, що накопичують парамагнітні контрастні засоби, що містять гадоліній, і рідше обстежувалися гістопатологічно [20, 62, 63]. У когорті з клініки Мейо [19] 71 (37%) пацієнт з діагнозом ПАЦНС, що був підтверджений біопсією, мав менше гострих інфарктів головного мозку (30% проти 68%), менше ангіографічних відхилень (50% проти 67%), але більше церебральних уражень, що накопичують гадоліній (73% проти 21%), порівняно з 120 (63%) пацієнтами, у яких діагноз ПАЦНС був встановлений ангіографічно. У 34 пацієнтів, які пройшли як ангіографію, так і біопсію, результати були позитивними у 9 випадках і негативними у 25 випадках [19].

За даними французького реєстру [20] 34 пацієнти з позитивним результатом біопсії порівнювалися з 17 пацієнтами, що мали негативний результат біопсії. При позитивних результатах біопсії, серед пацієнтів, які пройшли судинну візуалізацію, ЦСА або МРА мали відхилення від нормальної картини у 26% і 19% випадках відповідно. І навпаки, серед пацієнтів з негативними результатами біопсії, у тих, хто проходив ангіографію, позитивні результати ЦСА спостерігалися в 94% випадків, а позитивні результати МРА – в 82% випадків [56]. Основним обмеженням цього дослідження є те, що решта 6% та 18% пацієнтів

відповідно, скоріш за все не відповідали діагностичним критеріям як достовірного, так і ймовірного ПАЦНС.

У іншій когорті [29] 23 пацієнтам з ПАЦНС, що підтверджений біопсією, було проведено ЦСА, яка, в свою чергу, була позитивною лише у 5 (22%) пацієнтів. Навпаки, у 70 пацієнтів з негативним результатом біопсії, які пройшли ангіографію, у 46 (66%) з них були виявлені судинні стенози. Як зазначалося раніше, наявність аномалій на ЦСА і МРА не розглядається в якості «ангіографічної картини високої ймовірності», але часто відноситься до ізольованих і неспецифічних артеріальних змін.

Визначення співвідношення ризик/користь для біопсії не є метою цього конкретного РІСО і цієї настанови. Однак наявні в літературі дані є фрагментарними і неоднорідними, вони поєднують результати відкритих і закритих біопсій, прицільних і сліпих біопсій і частіше стосуються когорт пацієнтів, які перенесли біопсію головного мозку з будь-якої причини, а не лише з причини клінічної підозри на ПАЦНС. Більше в опублікованих працях немає інформації про причини відмови від проведення біопсії.

Доступна література не містить достатніх даних, щоб відповісти на це питання і розробити рекомендації.

Рекомендації, засновані на доказах (РІСО 8)

У пацієнтів дорослого віку з достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо діагностичної корисності виявлення «високоймовірного ангіографічного патерну» за результатами будь-якого методу (ЦСА/КТА/МРА) порівняно з біопсією.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (РІСО 8)

Хоча інтерпретація даних є упередженою, оскільки пацієнти з ангіографічними ознаками судинних стенозів рідше скеровуються для біопсії головного мозку, ми рекомендуємо пропонувати біопсію пацієнтам з підозрою на ДС-ПАЦНС, тобто при отриманні нормальної ангіограми.

Ми рекомендуємо перед проведенням біопсії головного мозку виявляти ураження судин середнього калібру за допомогою ЦСА навіть у пацієнтів з нормальними результатами МРА або КТА, за винятком випадків, коли біопсія має додаткову клінічну цінність для диференційної діагностики.

За наявності судинних аномалій за даними ЦСА, КТА або МРА ми рекомендуємо індивідуально обговорити можливість проведення біопсії головного мозку членами мультидисциплінарної команди з відповідним досвідом та/або з експертом з діагностики та лікування ПАЦНС.

PICO 9 Чи підвищує діагностичну точність виявлення достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку наявність ЛМП за даними МРТ у порівнянні з результатами біопсії?

Аналіз наявних даних. Огляд літератури з цього питання виявив лише дві описові когорти з доступною інформацією щодо нейровізуалізаційних особливостей пацієнтів з ПАЦНС, підтвердженим біопсією. Низький рівень доказовості пояснюється двома основними обмеженнями. По-перше, інформація щодо введення контрастної речовини надається не в усіх дослідженнях. По-друге, у пацієнтів з ЛМП і позитивним результатом біопсії часто відсутня інформація про локалізацію біоптатного зразка, тобто, чи була біопсія орієнтована на ЛМП і чи була відібрана менінгеальна та/або мозкова тканина, що унеможлиблює будь-який точний аналіз зв'язку між ЛМП та результатом біопсії.

Вилучення даних було виконано на основі робіт, що описують дві когорти [19, 20], і вони підсумовані у таблиці 10. Було проаналізовано 203 пацієнта з ПАЦНС, ЛМП було виявлено у 33 з 203 пацієнтів (16,3%).

Додаткова інформація. Враховуючи вищезгадане суттєве обмеження, пов'язане з недостатньою інформацією щодо використання контрастної речовини, пацієнти з позитивним результатом біопсії можуть мати більшу ймовірність ЛМП на МРТ порівняно з пацієнтами з ангіографічно підтвердженим ПАЦНС. У когорті клініки Мейо [19] 44% пацієнтів з ПАЦНС, що був підтверджений біопсією, мали менінгеальне підсилення (не визначене як ЛМП) порівняно з наявністю менінгеального підсилення у 7% серед решти пацієнтів. Серед французької когорти [20, 56] 77% пацієнтів з позитивним результатом біопсії мали гадолінійпідсиленні ураження (включаючи менінгеальні та паренхіматозні) порівняно з 20% пацієнтів з негативним результатом біопсії. Аналогічно, серед німецької когорти [22] спостерігалось більш часте паренхіматозне та менінгеальне підсилення у пацієнтів з позитивними результатами біопсії порівняно з пацієнтами, у яких діагноз ПАЦНС був встановлений при візуалізації (77% проти 29%).

У дослідженнях, які аналізували точне місце біопсії, продуктивність обстеження збільшувалась, коли зразок біоптату охоплював м'яку мозкову оболонку та/або коли проводили біопсію ураженої ділянки [8, 56].

Доступна література не містить достатніх даних для відповіді на питання та надання рекомендацій.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 9)

У пацієнтів дорослого віку з достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо підвищення діагностичної точності у випадках наявності ЛМП за даними МРТ обстеження порівняно з результатами біопсії.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 9)

Ми рекомендуємо проводити біопсію за клінічної підозри на ПАЦНС, у випадку наявності у пацієнтів ЛМП на МРТ та нормальних результатів ЦСА.

Якщо ЛМП відсутнє, ми вважаємо, що прицільна біопсія ділянок головного мозку, що накопичують гадоліній, може мати вищу діагностичну точність, ніж сліпа біопсія.

PICO 10 *Чи підвищує аутопсія точність діагностики достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку у порівнянні з проведенням тільки біопсії?*

Аналіз наявних даних. В останні десятиліття тема цього PICO систематично не розглядалася в літературі, а практика аутопсії поступово занепадала. Було знайдено лише одну роботу, придатну для вилучення даних, результати якої узагальнено у таблиці 11 [64].

Додаткова інформація. Існує дуже мало даних, що порівнюють результати біопсії та аутопсії у людей з достовірним діагнозом ПАЦНС. У серії випадків, опублікованій у 1988 році [64], повідомлялося про 4 пацієнтів (1 жінка, 3 чоловіків) з васкулітом ЦНС, виявлених під час аутопсії. Один пацієнт мав лімфому Ходжкіна, другий - оперізуючий герпес, наступний - нейросаркоїдоз і ще один - супутнє захворювання. Це свідчить про те, що вторинний васкуліт ЦНС був спричинений системними захворюваннями, а не ПАЦНС, принаймні, у значної частини зареєстрованих випадків. В усіх випадках діагноз був встановлений після розтину. В усіх чотирьох пацієнтів васкуліт ЦНС обмежувався головним мозком і охоплював великі артерії, дрібні артерії та вени, або як великі, так і дрібні судини. Запалення судин було асоційоване з різним ступенем деструкції судинної стінки, ураженням головного мозку і основним захворюванням. Автори дійшли висновку, що діагноз васкуліту ЦНС не може бути поставлений без гістологічного підтвердження і що остаточний діагноз може бути встановлений у живих пацієнтів тільки за допомогою гістопатологічного обстеження.

У послідовній серії випадків [56] у 9 з 79 біопсій (11%) виявлялися патологічні знахідки, що відповідали ПАЦНС. Тим не менш, існує мало даних про результати розтину у пацієнтів з негативними результатами біопсії [56].

Наявна література не містить достатніх даних, щоб відповісти на це питання і розробити рекомендації.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 10)

У пацієнтів дорослого віку з достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо оцінки діагностичної точності біопсії порівняно з аутопсією.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 10)

З метою підвищення діагностичної цінності біопсії головного мозку при ПАЦНС ми рекомендуємо пропонувати проводити аутопсію у випадках сильної підозри на ПАЦНС, непереконливої діагностики перед смертю (наприклад, негативний результат біопсії) та летальним кінцем.

PICO 11 *Чи мають пацієнти дорослого віку з достовірним ПАЦНС та лімфоцитарною гістологічною картиною кращий прогноз у порівнянні з тими, які мають гранулематозну/некротизуючу гістологічну картину?*

Аналіз сучасних даних. Тема цього PICO стосується відмінностей у наслідках двох гістопатологічних підтипів ПАЦНС, тобто ПАЦНС з лімфоцитарною картиною та ПАЦНС з гранулематозно-некротичною картиною. Як і у випадку з попередніми PICO щодо невропатології, отримані дані були нечисленними і низької якості, часто без точної і достовірної інформації про анамнез пацієнтів і лікування. У таблиці 12 представлено дві роботи, які вважаються придатними для вилучення даних [14, 19]. Було проаналізовано 235 пацієнтів з ПАЦНС, серед яких 96 (40,8%) пацієнтів мали діагноз «достовірний ПАЦНС».

Двадцять п'ять з 96 (26%) пацієнтів з достовірним ПАЦНС мали лімфоцитарну гістологічну картину, а 61 з 96 (63,5%) пацієнтів - гранулематозну або некротизуючу гістологічну картину. В роботах здебільшого недостатньо висвітлені попередньо визначені цілі досліджень.

Додаткова інформація. Було оцінено дві когорти: пацієнтів з Німеччини [14] та зі США [19]. У німецькій когорті [14] було вісім пацієнтів з лімфоцитарною картиною і шість пацієнтів з гранулематозною і некротизуючою картиною, але у цих роботах не було повідомлено про жодну попередньо визначену ціль дослідження. Когорта клініки Мейо [19] включала 17 пацієнтів з лімфоцитарною картиною, 44 пацієнтів з гранулематозною картиною і 10 пацієнтів з некротизуючою картиною. Летальний кінець не був зареєстрований у жодного пацієнта з лімфоцитарною картиною, разом з тим летальний кінець спостерігався у 16 пацієнтів з гранулематозною і некротизуючою картиною, але без точних деталей щодо тривалості подальшого спостереження. Про результати решти пацієнтів не було надано жодної інформації. Розглядаючи всіх 191 пацієнта, одновимірне моделювання пропорційних ризиків Кокса показало, що рівень смертності збільшується зі збільшенням віку пацієнтів (відношення ризиків (ВР) - 1,4), наявності церебрального інфаркту на початковій МРТ (ВР 2,95), наявності ангіографічної картини ураження великих судин (ВР 3,2), тоді як рівень смертності знижується у пацієнтів з ураженнями, що підсилюються гадолінієм на МРТ (ВР 0,3); у одного пацієнта з пухлиноподібною формою захворювання було зафіксовано показник МШР >4. Кількість рецидивів становила 7 випадків у групі з лімфоцитарним гістологічним патерном проти 19 рецидивів у групах з іншими патернами; аналогічно тривала ремісія становила 0 випадків у групі з лімфоцитарним гістологічним патерном проти 11 випадків при інших гістопатологічних патернах. Тяжкі рецидиви не були зареєстровані в групі з

лімфоцитарною гістологічною картиною проти 19 в інших групах; тривала ремісія становила 0 в групі з лімфоцитарною картиною проти 11 в групах з іншими гістологічними картинами. Вибрані когорти показали кілька відмінностей: наприклад, у тривалості спостереження 5,1 рік, [14] і 19 місяців відповідно [19]. В останній когорті чверть пацієнтів спостерігалися протягом 8 років і довше.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 11)

У пацієнтів дорослого віку з достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо прогностичної значущості лімфоцитарної гістологічної картини порівняно з гранулематозною/некротизуючою гістологічною картиною.

Якість доказів:

Сила рекомендацій: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 11)

Незважаючи на низьку якість доказів, лімфоцитарний васкуліт є відносно менш тяжким станом, ніж некротичний та гранулематозний васкуліт, і пов'язаний з меншою інвалідизацією та смертністю.

Незважаючи на це, ми вважаємо, що гістологічна картина не повинна використовуватися для прийняття рішень щодо тактики лікування.

Лікування

Індукція

PICO 12 Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку застосування глюкокортикоїдів разом з будь-яким іншим імуносупресивним препаратом у порівнянні із застосуванням лише глюкокортикоїдів?

Аналіз сучасних доказів. Пошук літератури не виявив релевантних РКД. Чотири роботи, придатні для вилучення даних, підсумовані в таблиці 13 [14, 19, 20, 23].

Було проаналізовано 357 пацієнтів з ПАЦНС, з яких 181 (50,7%) пацієнт мав достовірний ПАЦНС; 207 (58%) пацієнтів отримували комбіновану терапію глюкокортикоїдами та імунодепресантами, а 29 (8,1%) пацієнтів - лише глюкокортикоїдами. Попередньо визначені результати здебільшого недостатньо висвітлені.

Додаткова інформація. Існують важливі відмінності в терапевтичних стратегіях, що використовуються в опублікованих ретроспективних дослідженнях.

Лише кілька ретроспективних досліджень описували результати терапевтичного лікування, особливо при застосуванні імуносупресантів у пацієнтів з ПАЦНС.

Під час літературного пошуку було виявлено чотири дослідження, в яких детально описані методи та результати лікування [14, 19, 23, 54]. Однак, визначення результатів, особливо щодо тривалої ремісії, відрізнялися у різних дослідженнях, а детальні дані щодо отриманих результатів були доступні лише у двох дослідженнях. Серед пацієнтів, які отримували тільки глюкокортикоїди з когорти клініки Мейо [19] та французької когорти [20], 24 з 87 (28%) пацієнтів мали тривалу ремісію, тобто без рецидиву під час останнього спостереження. Четверть (18 з 72) пацієнтів, які отримували лише глюкокортикоїди в когорті клініки Мейо [19], померли (середня тривалість спостереження становила 19 місяців).

Глюкокортикоїди призначалися у поєднанні з імуносупресантами у 258 (70%) пацієнтів. Відсутність однорідності в чотирьох дослідженнях щодо обраного препарату, терапевтичних схем та неврологічних проявів у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, унеможливила проведення змістовного об'єднаного аналізу. У французькій когорті [20] серед 95 пацієнтів, які отримували одночасно глюкокортикоїди та імуносупресант (45 - лише індукційну терапію, 45 – індукційну та підтримуючу терапію і 5 - лише підтримуючу терапію), 56 (59%) пацієнтів мали тривалу ремісію. Слід зазначити, що початкова клінічна картина не відрізнялася у пацієнтів, які отримували лише глюкокортикоїди. На вибір терапії, ймовірно, впливало більш тяжке ураження у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, починаючи з індукційної фази. Дійсно, пацієнти з діагнозом, встановленим за допомогою ангіограми, значно частіше отримували лікування СҮС, порівняно з пацієнтами, у яких діагноз був встановлений за допомогою біопсії (66 з 120 (55%) пацієнтів проти 26 з 71 (37%) пацієнтів, $p = 0,02$). Серед 90 пацієнтів, які отримували глюкокортикоїди разом з СҮС, 23 (26%) пацієнти мали тривалу ремісію.

Застосування імуносупресантів для підтримуючої терапії асоціювалося з кращим показником тривалої ремісії у французькій когорті [20] (82% проти <71% в групі без підтримуючої терапії), але не в когорті клініки Мейо [19] – тривала ремісія у 23% пацієнтів з підтримуючою терапією і у 25% пацієнтів без неї. Слід зазначити, що підтримуюча терапія відрізнялася в трьох дослідженнях з наявними даними: у 19% пацієнтів в когорті клініки Мейо [19], у 45% пацієнтів у французькій когорті [20] та у 82% пацієнтів у німецькій когорті [14].

У випадку системних васкулітів, особливо васкуліті, асоційованому з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA), терапевтичне лікування включає дві основні фази. Перша, «індукційна» фаза, спрямована на досягнення ремісії васкуліту, часто з використанням комбінації глюкокортикоїдів та імуносупресантів (переважно СҮС (вводиться перорально або внутрішньовенно) або ритуксимабу). Друга «підтримуюча» фаза має на меті підтримання ремісії та профілактику рецидиву і ґрунтується на тривалому застосуванні імуносупресанту з поступовим зменшенням дози глюкокортикоїдів. Таким чином, комбінація глюкокортикоїдів та імуносупресантів є поширеним

явищем при ANCA-асоційованому васкуліті. Іншим важливим питанням при інтерпретації цих даних є варіабельність проявів захворювання, зокрема ВС-ПАЦНС порівняно з ДС-ПАЦНС.

Крім того, діагностичний підхід відрізняється в обох підгрупах ПАЦНС, оскільки більша кількість пацієнтів з ДС-ПАЦНС мають достовірний діагноз, підтверджений біопсією, тоді як ВС-ПАЦНС часто діагностується на основі поєднання стенозу за даними судинної візуалізації та виключення станів, що можуть імітувати ПАЦНС. Діагноз у пацієнтів з ВС-ПАЦНС залишається «ймовірним», і не завжди, за даними літератури, у випадках ВС-ПАЦНС виключалися інші стани, такі як внутрішньочерепна атерома або ОЦВС, особливо у пацієнтів, яким діагноз був встановлений до 2007 року. В опублікованих роботах результати варіювали залежно від калібру уражених судин. У когорті клініки Мейо [19] спостерігалася тенденція до достовірно вищої частоти рецидивів у пацієнтів з ВС-ПАЦНС ($p = 0,059$), тоді як у французькій когорті [20] було виявлено більше рецидивів у пацієнтів з ДС-ПАЦНС, незалежно від призначеного лікування.

Через гетерогенність популяції пацієнтів та відсутність уніфікації медичної допомоги, неможливо зробити остаточні висновки щодо позитивного ефекту додавання імуносупресора до глюкокортикоїдів при лікуванні ПАЦНС. Виходячи з наявних даних, частота тривалої ремісії без рецидиву була нижчою у пацієнтів, які отримували лише глюкокортикоїди, порівняно з тими, хто отримував глюкокортикоїди в комбінації з імуносупресантом. Однак кількість пацієнтів, які лікувалися лише глюкокортикоїдами, невелика, а дані про результати (рецидиви, функціональний стан і летальний кінець) обмежені. В опублікованих дослідженнях не було представлено даних щодо переносимості препаратів. Також не можливо виключити упередженості у формуванні груп пацієнтів, так як фенотипово легкі форми ПАЦНС лікуються лише кортикостероїдами, а більш агресивні форми захворювання – комбінованими препаратами.

Важливі питання залишаються без відповіді: застосування імуносупресантів для індукційної та/або підтримуючої терапії, для усіх пацієнтів з ПАЦНС або для певних підгруп ПАЦНС, який препарат, тривалість терапії, яка схема відміни глюкокортикоїдів?

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 12)

У пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо клінічної корисності від застосування імуносупресивних препаратів на додаток до глюкокортикоїдів.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 12)

Враховуючи потенційну тяжкість ПАЦНС, рецидивуючий перебіг захворювання та добре відомі побічні ефекти глюкокортикоїдів при тривалому застосуванні, ми пропонуємо розглянути можливість додавання імуносупресантів до глюкокортикоїдної терапії у більшості пацієнтів з ПАЦНС.

Ми також пропонуємо, щоб протокол лікування обговорювався мультидисциплінарною командою з відповідним досвідом та/або експертом з діагностики та лікування ПАЦНС. У цьому контексті можна розглянути можливість застосування лише глюкокортикоїдів, особливо при легких фенотипах захворювання.

Доступна література не містить достатніх даних для відповіді на питання та надання рекомендацій.

PICO 13 *Чи впливає на прогноз у пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС застосування комбінації мікофенолату мофетилу (MMF) та глюкокортикоїдів у порівнянні з комбінацією циклофосфаміду (CYC) та глюкокортикоїдів?*

Аналіз наявних доказів. Не було виявлено жодного релевантного РКД. Основні релевантні дані - це ті, що обговорювалися для PICO 12, і для отримання даних було обрано дві когорти (Таблиця 14) [19, 20]. Було проаналізовано 293 пацієнти з ПАЦНС, але у цій роботі попередньо визначені цілі дослідження здебільшого висвітлені недостатньо, а у французькій когорті [20] жоден пацієнт не отримав лікування MMF в індукційній фазі.

Додаткова інформація. Однак, незважаючи на те, що вищенаведені роботи представляють дві найбільші зареєстровані серії випадків ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку, існує мало даних для порівняння ефективності та безпеки цих двох традиційних імуносупресантів. CYC з глюкокортикоїдами використовували як початкове лікування у 82% пацієнтів французької серії [20], порівняно з 47% пацієнтів у серії клініки Мейо [19]. У французькому дослідженні MMF застосовували в чотирьох випадках і лише в якості підтримуючої монотерапії [20], тоді як у дослідженні клініки Мейо 26 пацієнтів отримували MMF разом з глюкокортикоїдами [19]. У 13 пацієнтів MMF був початковою терапією, тоді як в інших 13 пацієнтів MMF був призначений або при рецидиві васкуліту або в якості підтримуючої безглюкокортикоїдної терапії. Тому порівняти ефективність CYC і MMF для індукції ремісії можна лише в серії досліджень клініки Мейо [19]. Пацієнти, які в якості ініціальної терапії отримували CYC разом з преднізолоном, порівняно з 13 пацієнтами, які в якості ініціальної терапії отримували MMF, мали кращу відповідь на лікування (100% проти 81%, $p=0,0001$), більшу частку тих, хто припинив лікування (62% проти 32%, $p=0,06$) та менші показники інвалідизації (4-6 балів за МШР: 8% проти 37%, $p=0,050$) під час останнього спостереження. Не виявлено значних відмінностей у смертності та частоті загострень між цими двома

методами лікування. Немає повідомлень щодо порівняння безпеки використання СУС та ММФ разом з глюкокортикоїдами у пацієнтів з ПАЦНС. Неможливо зробити висновок щодо оптимального шляху введення СУС (пероральний чи внутрішньовенний). Якість доказів була дуже низькою, а попередньо визначені цілі дослідження здебільшого були недостатньо висвітлені.

Доступна література не містить достатніх даних, щоб відповісти на це питання і розробити рекомендації.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 13)

У пацієнтів дорослого віку з ПАЦНС існує невизначеність щодо оптимальної індукційної терапії (СУС або ММФ), яку слід застосовувати у поєднанні з глюкокортикоїдами.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 13)

Усім пацієнтам з ПАЦНС ми рекомендуємо розпочинати терапію або з СУС (перорально або внутрішньовенно), або з ММФ, якщо в якості індукційної терапії розглядається можливість застосування імуносупресантів у поєднанні з глюкокортикоїдами. Ми рекомендуємо, щоб рішення про початок ініціальної терапії з СУС і глюкокортикоїдів або з ММФ і глюкокортикоїдів приймалося на основі досвіду лікаря, тяжкості захворювання і уподобань пацієнта. ММФ слід розглянути для підтримуючої терапії, щоб зменшити токсичність при довготривалому лікуванні СУС.

Вторинна профілактика

PICO 14 Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку застосування антитромбоцитарних препаратів у порівнянні з відсутністю антитромбоцитарної терапії?

Аналіз наявних доказів. Не було знайдено релевантних РКД. Три когорти були придатні для отримання даних, і вони підсумовані у Таблиці 15 [19, 20, 32]. Всього було проаналізовано 314 пацієнтів з ПАЦНС, включаючи 92 пацієнта, які приймали ацетилсаліцилову кислоту, і 222 пацієнти, які не приймали жодних антитромбоцитарних засобів. В роботах здебільшого недостатньо висвітлені попередньо визначені цілі досліджень.

Додаткова інформація. У трьох ретроспективних дослідженнях вивчали застосування антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ПАЦНС, що був підтверджений за даними біопсії або ангіографії. Терапія була розпочата або

продовжена у 25%-57,1% пацієнтів на момент встановлення діагнозу, в основному у пацієнтів з ВС-ПАЦНС [19, 20, 32]. Ефективність і безпечність ацетилсаліцилової кислоти оцінювали лише в одному ретроспективному моноцентровому дослідженні протягом 29-35 років (1983-2017 рр.) [19]. Прийом ацетилсаліцилової кислоти не мав суттєвих асоціацій з тяжкою інвалідизацією (МШР 4-6: 36% проти 30%) або з показником смертності (23% проти 23%). Також не було достовірної різниці в частоті виникнення внутрішньочерепних крововиливів залежно від прийому ацетилсаліцилової кислоти (6,5% проти 13%). Пацієнти, які приймали антитромбоцитарну терапію на момент встановлення діагнозу, частіше мали тривалу ремісію під час останнього спостереження (34% проти 17%, $p=0,023$). Після врахування віку пацієнтів було виявлено, що терапія ацетилсаліциловою кислотою позитивно асоціюється з довготривалою ремісією (відношення шансів (ВШ) – 2,59, 95% ДІ 1,21-5,52, $p=0,013$). Якість доказів була дуже низькою, а попередньо визначені цілі досліджень здебільшого були недостатньо висвітлені.

Доступна література не містить достатніх даних, щоб відповісти на це питання і розробити рекомендації.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 14)

У пацієнтів дорослого віку з ПАЦНС існує невизначеність щодо рутинного застосування антитромбоцитарних препаратів.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 14)

Ацетилсаліцилова кислота може мати позитивний ефект при ПАЦНС, що, можливо, пов'язано з його комбінованою антитромботичною та протизапальною дією, а також його можливою комплементарною дією з глюкокортикоїдною терапією. Пацієнтам з ураженням великих/середніх судин ми рекомендуємо включати до терапії ацетилсаліцилову кислоту.

Підтримуюча терапія

PICO 15 Чи покращує застосування довготривалої імуносупресії прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС у пацієнтів дорослого віку у порівняно з відсутністю довготривалої імуносупресії?

Аналіз наявних доказів. Під час пошуку літератури не було виявлено жодного релевантного РКД. Отримані дані були отримані з двох ретроспективних серій випадків, і вони підсумовані у Таблиці 16 [19, 20]. Всього було проаналізовано 293 пацієнти з ПАЦНС, включаючи 82 пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію після індукційної терапії, і 211 пацієнтів, які не отримували підтримуючу терапію після індукційної терапії.

Додаткова інформація. Зважаючи на відсутність РКД, ми проаналізували дані Французького реєстру [20] та когорти клініки Мейо [19].

За даними французького реєстру ПАЦНС, De Boysson та ін. [20] проаналізували клінічні результати 112 пацієнтів, за якими спостерігали понад 12 місяців, або у яких стався рецидив, або вони померли протягом перших 12 місяців. Серед 106 пацієнтів, які досягли ремісії, 52 (46%) пацієнтам призначалася підтримуюча терапія імуносупресивним препаратом. В якості підтримуючої терапії 41 пацієнт отримував азатіоприн (AZA) (2 мг/кг на добу), 7 пацієнтів отримували метотрексат (0,3-0,5 мг/кг на тиждень) і 4 пацієнти отримували MMF (2 г/добу). Слід зазначити, що 45 з цих 52 пацієнтів, разом з імуносупресантом продовжували приймати глюкокортикоїди. Підтримуючу терапію розпочинали в середньому через 4 (3-18) місяці від початку прийому глюкокортикоїдів, а у 2 пацієнтів, які не отримували глюкокортикоїдів, - через 4 та 6 тижнів після останнього введення СҮС. Підтримуюча терапія асоціювалася зі значно кращим функціональним станом під час останнього спостереження (ВШ 8,09 (3,24-22,38); $p < 0,0001$) та тривалішою ремісією (ВШ 4,32 (1,67-12,19); $p = 0,002$). Salvarani et al. [19] проаналізували дані 191 пацієнта з ПАЦНС, які спостерігалися в клініці Мейо, Рочестер, штат Міннесота, протягом 35 років. Серед 185 пацієнтів, які досягли ремісії, 35 (19%) пацієнтів отримували підтримуючу терапію; 19 пацієнтів отримували AZA (100-200 мг на добу), 8 - MMF (2-3 г на добу) і 5 - метотрексат (7,5-20 мг/кг на тиждень). Двоє пацієнтів розпочали пероральну терапію СҮС (50 і 125 мг/добу протягом 18 і 4 місяців, відповідно), а один пацієнт розпочав прийом інфліксимабу (5 мг/кг протягом 8 місяців) після перорального прийому СҮС протягом 91 місяця. Медіана початку підтримуючої терапії складала 6 місяців (діапазон 3-91 місяць), а медіана часу продовження підтримуючої терапії – 17 місяців (діапазон 4-141 місяць). Підтримуюча терапія асоціювалася зі зниженням частоти вираженої інвалідизації (МШР 4-6) та смерті (11% проти 37%, $p = 0,003\%$ та 6% проти 27%, $p = 0,006$, відповідно). Кількість випадків тривалої ремісії, суттєво не відрізнялась серед пацієнтів, які отримували та не отримували підтримуючу терапію. Рецидиви частіше спостерігалися у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію (46% проти 19%, $p = 0,003$), але цей факт може бути наслідком можливої упередженості у відборі пацієнтів, так як у випадках, коли перебіг захворювання вважався більш тяжким, частіше призначалася підтримуюча терапія.

Отже, дані спостережень послідовно показують, що довготривала імуносупресія покращує результати лікування. З наявних даних найкращі докази існують для AZA. Наявні дані не дозволяють сформулювати доказові рекомендації щодо тривалості підтримуючої терапії. У досліджуваних когортах середня тривалість підтримуючої терапії становила 24 і 17 місяців, відповідно.

Доступна література не містить достатніх даних, щоб відповісти на це питання і розробити рекомендації.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 15)

У пацієнтів дорослого з ймовірним/достовірним ПАЦНС існує невизначеність щодо доцільності застосування довготривалої імуносупресії.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 15)

Ми рекомендуємо розпочинати підтримуючу терапію, якщо після індукційної терапії не було зареєстровано рецидиву. У пацієнтів без рецидивів ми рекомендуємо продовжувати підтримуючу терапію щонайменше 2 роки, перш ніж розглядати питання про припинення лікування.

Лікування гострого ішемічного інсульту

PICO 16 Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС з гострим ішемічним інсультом у пацієнтів дорослого віку застосування внутрішньовенного тромболізу (BBT) у порівнянні з відсутністю BBT?

Аналіз наявних даних. Відповідних робіт не знайдено.

Додаткова інформація. За відсутності абсолютних протипоказань, BBT з альтеплазою є стандартом лікування гострого ішемічного інсульту, що розпочався протягом останніх 4,5 год або в проміжку 4,5-9 год, або після пробудження від сну (невідомого початку) при умові використання передових методів візуалізації [65].

Наш систематичний огляд виявив лише два випадки. Ganesalingam et al. призначили BBT 63-річній жінці, яка звернулася протягом 105 хвилин від гострого дебюту слабкості правих кінцівок [66]. Початковий показник за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) становив 5 балів, а через 24 години – 2 бали. Ускладнень не було виявлено. Згодом пацієнтці був встановлений діагноз ймовірного церебрального васкуліту з супутнім антифосфоліпідним синдромом на підставі виявлення вовчакового антикоагулянту, антикардіоліпіну та антитіл до бета-2 глікопротеїну. Dziadkowiak et al. [67] опублікували клінічний випадок 89-річної жінки з оклюзією лівої середньої мозкової артерії та 14 балами за шкалою NIHSS, яка отримала комбіноване лікування у вигляді BBT та EBT. Значного клінічного покращення або ускладнень не спостерігалось. На підставі результатів MPT дослідження, яке продемонструвало гомогенне, інтенсивне підсилення потовщеної артеріальної стінки на T1-зважених зображеннях, автори поставили діагноз ймовірного ПАЦНС.

Більшість ускладнень з боку ЦНС при церебральному васкуліті, включаючи гострий ішемічний інсульт, виникають внаслідок пошкодження ендотелію,

гіперкоагуляції та запалення, тому ВВТ, принаймні теоретично, може сприяти усуненню гіпертромботичного стану [68].

Доступна література не містить достатніх даних, щоб відповісти на це питання і розробити рекомендації. Тому рамки рекомендацій ESO/ESMINT [65,69,70] є обґрунтованими і в цій ситуації.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 16)

У пацієнтів дорослого з ймовірним/достовірним ПАЦНС та гострим ішемічним інсультом існує невизначеність щодо доцільності застосування ВВТ.

Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 16)

Доведено, що ВВТ є ефективним і безпечним методом лікування гострого ішемічного інсульту, і за відсутності абсолютних протипоказань ми рекомендуємо розглядати можливість проведення ВВТ навіть у пацієнтів з ПАЦНС в анамнезі, які мають симптоми гострого ішемічного інсульту.

За відсутності відповідних даних, ми пропонуємо дотримуватися критеріїв включення та виключення для проведення ВВТ, які використовуються при гострому ішемічному інсульті.

PICO 17 *Чи покращує прогноз ймовірного/достовірного ПАЦНС з гострим ішемічним інсультом у пацієнтів дорослого віку застосування ендоваскулярної тромбектомії (ЕВТ) у порівнянні з відсутністю ЕВТ?*

Аналіз наявних доказів. Не було виявлено жодної релевантної роботи.

Додаткова інформація. Наш систематичний огляд виявив лише один клінічний випадок. Це випадок одночасного застосування ВВТ та ЕВТ, яке не супроводжувалося ні клінічним покращенням, ні розвитком ускладнень, як описано в PICO 16 [67]. Тому нами вирішено розширити пошук з включенням інших типів васкулітів, що потенційно впливають на ЦНС. Щодо гігантоклітинного артеріїту, ми знайшли звіти про випадки та систематичні огляди літератури, в яких згадується про лікування негострих внутрішньочерепних стенозів за допомогою черезшкірної транслюмінальної ангіопластики як про можливий метод лікування, але часто такий, що з часом вимагає повторного втручання [71, 72]. Mangiardi et al. [73] описали клінічний випадок гострого інсульту, спричиненого Т-оклюзією правої внутрішньої сонної артерії (ВСА) у пацієнта чоловічої статі, який лікувався за допомогою ВВТ і ЕВТ (тромбоаспірація оклюзій середньої мозкової артерії і передньої мозкової артерії та стентування внутрішньої сонної артерії (ВСА)) з ранньою реоклюзією ВСА. Кінцевий діагноз - артеріїт Такаюсу.

Однак, слід дотримуватися обережності при використанні МРТ-ССАВРР для дослідження внутрішньочерепних артерій після ЕВТ, оскільки є повідомлення про концентричне потовщення артеріальної стінки і підсилення артеріальної стінки в місці оклюзії, зокрема після застосування стент-ретриверів у 11 з 14 (79%) пацієнтів впродовж 3 місяців після проведення ЕВТ [74].

Доступна література не містить достатніх даних, щоб відповісти на це питання і розробити рекомендації. Тому рамки рекомендацій ESO/ESMINT [65, 69, 70] є обґрунтованими і в цій ситуації.

Рекомендація, заснована на доказах (PICO 17)

У пацієнтів дорослого віку з ймовірним/достовірним ПАЦНС та гострим ішемічним інсультом існує невизначеність щодо доцільності застосування ЕВТ. Якість доказів: -

Сила рекомендації: -

Консенсусні висновки експертів (PICO 17)

Оскільки оклюзія великих судин, як правило, асоціюється з важкими інсультами, а в надгострому періоді захворювання не можна виключити іншу причину інсульту, пов'язаного з патологією великих судин, навіть у пацієнтів з відомим ПАЦНС, ми вважаємо, що проведення ЕВТ є обґрунтованим у пацієнтів з ПАЦНС в анамнезі, які перебувають у ранньому або розширеному (завдяки використанню передових методів візуалізації) часовому вікні для проведення ЕВТ.

Обговорення

ПАЦНС - рідкісне захворювання, діагностика якого є особливо складною через відсутність біологічних, клінічних та нейрорадіологічних маркерів, що мають достатню специфічність. Саме визначення ПАЦНС передбачає невропатологічне підтвердження наявності трансмурального запального інфільтрату в церебральних, спинномозкових або лептоменінгеальних судинах, але на практиці це є відносно важко доступним при захворюваннях ЦНС. Дійсно, сучасні діагностичні критерії мають ряд обмежень, починаючи з відсутності валідизації, доступної на той момент, коли вони були запропоновані. Birnbaum and Hellmann [2] запропонували в 2009 році описову версію оригінальних критеріїв Calabrese and Mallek, опублікованих в 1988 році [3], з метою покращення диференціальної діагностики ПАЦНС та ОЦВС. Крім того, оригінальні діагностичні критерії були розроблені в той період, коли діагностика базувалася на значно більш обмежених технологіях, ніж зараз [3]. Є робота, де в якості основного інструменту нейровізуалізаційної діагностики використовувалася КТ головного мозку (включало описання 8 власних випадків і аналіз 40 випадків із даних літератури) [3]. Birnbaum and Hellmann [2] не надали доказів, які могли б суттєво модифікувати попередні критерії, але додали МРТ, як стандартну діагностичну методику. Впровадження МРТ в діагностичний процес було зумовлене технологічною еволюцією, але не супроводжувалося визначенням і

стандартизацією технологічних особливостей, описом патернів візуалізації та аналізом діагностичної ефективності комбінацій різних методик. З тих пір судинна візуалізація зазнала значних технологічних удосконалень в цілому, в основному при інших, більш поширених захворюваннях, таких як інсульт, запальні неврологічні захворювання, епілепсія і пухлини головного мозку, але не конкретно при ПАЦНС. Нарешті, діагностичні критерії, що використовуються в даний час, походять з тих часів, коли існування різних підтипів ПАЦНС не передбачалося. Нещодавній прогрес у методах нейровізуалізації дозволив з більшою точністю визначити два основні підтипи ПАЦНС (ДС- та ВС-ПАЦНС), які в певній мірі відповідають категоріям біопсійно підтвердженого і ангіографічно підтвердженого ПАЦНС відповідно. Ці два підтипи ПАЦНС не є обов'язково взаємовиключними; скоріше, вони є двома крайніми точками усього спектру патологічного процесу. Одночасний і паралельний розвиток цереброваскулярної діагностики, орієнтованої на ендovasкулярне лікування гострого інсульту, також дозволив приділити більше уваги і стандартизації ангіографічного дослідження (ЦСА) з особливою увагою до судин середнього калібру [57, 75]. Це також призвело до кращого визначення судин середнього калібру, ніж малих судин. Таким чином, ті судини, які ще трохи більше 10 років тому, навіть в основних серіях досліджень, таких як Французький реєстр [20] і когорти клініки Мейо [19], вважалися малими судинами, насправді є судинами середнього калібру. Цілком ймовірно, що в кінцевому підсумку ця еволюція може призвести до покращення ідентифікації підтипів ПАЦНС з відповідними позитивними наслідками для лікувально-діагностичного процесу. Однак, на сьогодні немає досліджень, які б спеціально вивчали застосування та діагностичну ефективність у пацієнтів з ПАЦНС методів МРА або КТА, порівняно з методом ЦСА, який залишається золотим стандартом. Відсутність валідації МРА порівняно з ЦСА і повна відсутність інформації про КТА у пацієнтів з ПАЦНС повинні спонукати до обережності у використанні будь-яких повідомлених результатів при обґрунтуванні критичних клінічних рішень. Діагноз ДС-ПАЦНС немає критеріїв ймовірного або можливого за даними неінвазивних або малоінвазивних методів, а вимагає проведення гістопатологічного обстеження. Це обмеження, ймовірно, призводить до гіподіагностики цього підтипу ПАЦНС та до застосування імуносупресивної терапії у пацієнтів без гістопатологічного діагнозу тільки на основі клінічної та нейровізуалізаційної картини, яка залишається неспецифічною не тільки для розрізнення ДС- та ВС-ПАЦНС, але і для диференціації багатьох цереброваскулярних захворювань, що вражають дрібні судини. Хоча застосування МРТ-ССАВРР є багатообіцяючим, цей метод не валідизований і не був офіційно порівняний з іншими методами діагностики у пацієнтів з ПАЦНС. Слід зазначити, що результати МРТ-ССАВРР не мають гістопатологічної валідації, не дозволяють диференціювати первинний і вторинний васкуліт і можуть супроводжуватися труднощами при достовірному розрізненні васкуліту та атеросклерозу, який, звісно, надзвичайно поширений. Дійсно, класичні патерни ПСС (ексцентричний, концентричний або змішаний)

виявляються при одному і тому ж захворюванні (7% пацієнтів з васкулітом мають ексцентричний патерн) [76].

З технічної точки зору складно порівнювати чутливість різних апаратів і налаштувань в різні періоди, і ці деталі, за винятком рідкісних випадків, не повідомляються. Діагностичні критерії Birnbaum and Hellmann [2] пов'язували відхилення в СМР з ймовірним ПАЦНС (тобто з ВС-ПАЦНС), але на теперішній час зміни СМР визнані неспецифічними, а діапазони нормальних показників СМР можуть варіювати залежно від віку, статі та супутніх захворювань. Однак аналіз СМР може мати вирішальне значення при виключенні інших патологічних станів під час диференційної діагностики, але цей аспект не був стандартизований у загальноприйнятій схемі діагностично-лікувального процесу.

Як не дивно, на теперішній час є недостатньо повідомлень про інсульт та його характеристики у пацієнтів з ПАЦНС. Навіть коли повідомляється про диференціацію між одиничними та множинними ішемічними ураженнями, однією з потенційних перешкод є недостатнє врахування наявності множинних інфарктів в межах одного судинного басейну в поєднанні зі стенозом проксимальних відділів судини (або з підсиленням судинної стінки), порівняно з множинними ураженнями в декількох судинних басейнах. Це питання може певною мірою пояснювати суперечливі дані літератури, зокрема, щодо диференціації за нейровізуалізаційними ознаками ДС-ПАЦНС та ВС-ПАЦНС.

Виникає потреба в оцінці експертною мультидисциплінарною командою, яка має спеціальний досвід ведення пацієнтів з ПАЦНС, починаючи з постановки діагнозу та диференціальної діагностики і закінчуючи вибором терапевтичного підходу. Підхід до лікування також значною мірою позбавлений доказів достатньої сили та якості і ґрунтується на застосуванні до пацієнтів з ПАЦНС ідентичних терапевтичних стратегій з використанням тих самих препаратів і за тими самими схемами, які наразі застосовуються для лікування системних васкулітів.

Однак з цього випливає, що терапевтичний вибір як на етапі індукційної терапії, так і на етапі підтримуючої терапії, настільки варіює, що його неможливо порівняти між окремими дослідженнями. Більше того, немає можливості порівняти перевагу імуносупресивної терапії разом з глюкокортикоїдами над терапією лише глюкокортикоїдами. Найбільш очевидним недоліком є те, що на терапевтичний вибір, зроблений індивідуально, впливають фактори, які не піддаються чіткій ідентифікації, як з боку пацієнта, так і з боку лікуючого лікаря. Важливим питанням є час проведення терапії, як для індукційної, так і для підтримуючої фази, і в більшості робіт не надається єдиних і уніфікованих часових рамок.

Викликає подив той факт, що результати, пов'язані з рівнем функціональної незалежності та частотою виникнення судинних подій у подальшому спостереженні, здебільшого недостатньо висвітлені в доступній літературі. Настільки ж недостатньо інформації про роль класичних судинних факторів ризику у пацієнтів з ПАЦНС, як ці фактори ризику змінюються з часом і як

оптимізувати вторинну профілактику цереброваскулярних подій, включаючи антитромбоцитарну терапію.

Отже, ПАЦНС є рідкісним захворюванням, діагностичні критерії якого широко використовують, але погано валідизовані, що впливає на якість діагностики та вибір лікувальної тактики у практиці неврологів. ДС-ПАЦНС і ВС-ПАЦНС, ймовірно, є двома крайніми точками діапазону, що включає також проміжну категорію, яка має ознаки обох станів, і яку можна попередньо ідентифікувати при ізольованому ураженні судин середнього калібру. Ці два підтипи ПАЦНС можуть мати різні діагностичні особливості, зокрема нейровізуалізаційні, а також різний клінічний перебіг та різну відповідь на лікування. Точний діагноз має вирішальне значення для визначення популяції, яка потребує більш тривалого імуносупресивного лікування, беручи до уваги потенційну користь і побічні ефекти (як гострі, так і довготривалі прояви токсичності) кожного з препаратів. Загалом, існує значний дефіцит фундаментальної інформації, яку можуть забезпечити лише міжнародні дослідження та випробування, що проводяться з ретельним плануванням та стандартизованим підходом до характеристик пацієнтів, визначенням та класифікацією захворювання, впровадженням діагностичних інструментів, терапевтичними втручаннями, звітуванням про результати та подальшим спостереженням. До завершення цих досліджень пацієнтам і лікарям слід надавати підтримку в прийнятті складних рішень щодо ведення захворювання за допомогою мультидисциплінарної команди з відповідним досвідом та/або експерта з діагностики та лікування ПАЦНС.

Резюме для широкої аудиторії

Первинний ангіїт центральної нервової системи (ПАЦНС) - рідкісне захворювання, що вражає внутрішньочерепні судини різного калібру: від великих до дрібних артерій. Характерною ознакою захворювання є запалення, що руйнує стінку судини. На жаль, ураження судинної стінки можна з'ясувати, лише дослідивши шматочок мозку за допомогою біопсії, але це не та процедура, яка може бути запропонована всім пацієнтам. Без даних біопсії головного мозку можна визначити ймовірність діагнозу за допомогою інших досліджень, як зазначено в чинних діагностичних критеріях. Ці критерії були запропоновані кілька років тому, коли і знання про захворювання, і рівень діагностики були іншими, і, сподіваємось, нижчими, ніж зараз. Коли ми ставимо діагноз ймовірного ПАЦНС, це означає, що ангіографічне дослідження судин головного мозку продемонструвало відповідну картину залучення декількох артерій великого та середнього калібру, яка дуже схожа на ПАЦНС. Золотим стандартом дослідження судин великого та середнього калібру є катетерна ангіографія або цифрова субтракційна ангіографія (відома як ЦСА). Коли ми ставимо діагноз достовірного ПАЦНС, це означає, що дослідження зразка мозку, взятого шляхом біопсії, показало запалення судин. Постановка діагнозу ПАЦНС є складним завданням, оскільки кілька різних захворювань можуть вражати головний мозок і мозкові артерії, а їх клінічна картина і результати обстежень схожі. У таких ситуаціях часто розглядається гіпотеза про ПАЦНС, але саме кінцевий діагноз обумовлює

вибір лікувальної тактики. Діагностичний шлях повинен координуватися лікарем, який спеціалізується на цьому захворюванні, а для покращення узгодженості діагностики ПАЦНС та диференціації його з іншими захворюваннями рекомендується проведення мультидисциплінарного командного оцінювання. Лікування ПАЦНС базується на застосуванні глюкокортикоїдів, часто в поєднанні з імуносупресантами, починаючи з індукційної терапії, але існує постійна невизначеність щодо ефективності різних терапевтичних стратегій. Відсутня певна інформація про перебіг захворювання при різних видах терапії. Ця настанова має на меті переглянути та узагальнити існуючі докази, щоб допомогти клініцистам у рутинному веденні пацієнтів з ПАЦНС.

Додаткові матеріали

Додаткові матеріали до цієї Настанови доступні онлайн.

Таблиця 3. Зведені дані PICO 1. Аналіз СМР

Дослідження	Дизайн	Кількість пацієнтів з ПАЦНС	Тривалість дослідження	Вік (середній або медіана)	Жінки (N)	Пацієнти з наявними результатами аналізу СМР (N)	ПАЦНС з позитивними результатами СМР (N)	СМР плеоцитоз (>5 клітин/мл) (N)	СМР гіперпрогестеронемія (>45 мг/мл) (N)	ПАЦНС з негативним аналізом СМР (N)	Ангіографічно підтверджений з негативним аналізом СМР (N)	Ангіографічно підтверджений з позитивним аналізом СМР (N)	Підтверджений біопсією з негативним аналізом СМР (N)	Підтверджений біопсією з позитивним аналізом СМР (N)	Не ПАЦНС з позитивним аналізом СМР (N)	Не ПАЦНС з негативним аналізом СМР (N)
Salvarani et al., 2020 [19]	Ретроспективний	191	1983-2017	49 (17–85)	92	148	120	63	96	28	23	67	5	53	NR	NR
de Boysson et al., 2017 [†] [20]	Ретроспективний	102	2010-2017	46 (18-80)	48	94	65	NR	NR	29	27	44	NR	NR	NR	NR
Agarwal et al., 2022 [21]	Ретроспективний і проспективний	82	2010-2019	34 (27,8–42)	14	48	42	17	32	6	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Schuster et al., 2017 [22]	Ретроспективний	31	2008-2014	45,6 (діапазон 14,7–84) для ВС-ПАЦНС, 47 (31,1–63,9) для ДС-ПАЦНС	18	31	29	11	19	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sundaram and Sylaja, 2022 [23]	Ретроспективний	20	2016-2019	42,55 (±9,48)	6	20	14	3	14	6	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Wang et al., 2019 [24]	Ретроспективний	18	2015-201	30 (10–47)	8	18	8	NR	NR	10	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Abu-Shakra et al.,	Ретроспективний	16	1984-1993	36,5 (26–53)	8	12	5	1	4	7	NR	NR	NR	NR	NR	NR

1994 [‡] [25]																
Amin et al., 2021 [§] [26]	Ретрос- пектив- ний	36	2012- 2021	NA	30	36	NR	24	24	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Raghav an et al., 2019* [27]	Ретрос- пектив- ний	128	2005- 2016	49,8 (±15,9)	78	113	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Becker et al., 2017 [°] [28]	Випад- ок- контро- ль	23	2013- 2014	NA	NA	23	16	NR	NR	7	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Torres et al., 2016** [9]	Ретрос- пектив- ний	9	2005- 2013	49 (35–70)	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stoeckl ein et al., 2021** * [10]	Ретрос- пектив- ний	7 за результата- ми біопсії	2010- 2017	67±10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Karam an et al., 2021 [‡] [29]	Ретрос- пектив- ний	13	2018- 2020	40 (12–58)	12	15	10	6	10	0	NR	NR	NR	NR	5	0
Vera- Lastra et al., 2015 ^{§§} [30]	Ретрос- пектив- ний	12	2004- 2010	32±13,9	27	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Duna and Calabr ese., 1995 [13]	Ретрос- пектив- ний	7	NR	NR	NR	NR	7	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	12	20
Singhal et al., 2016 ^{°°} [31]	Ретрос- пектив- ний	47	1998- 2015	51±15	42	42	31	NR	NR	11	NR	NR	NR	NR	13	98
Kraem er et al., 2011 [32]	Ретрос- пектив- ний	21	2003- 2008	43 (11–65)	21	21	19	13	8	2	4	8	2	3	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

NA: не застосовується.

N: кількість пацієнтів.

Позитивний аналіз СМР: або >5 клітин/мл, або білок >45 мг/дл.

£ - Визначення підвищеного рівня білка в СМР при >50 мг/дл.

∞ – **Визначення підвищеного рівня білка СМР при >80 мг/дл.**

§ - Плеоцитоз і середній рівень білка в СМР були значно вищими у пацієнтів з ПАЦНС.

* - Плеоцитоз в СМР був єдиним діагностичним тестом, який асоціювався з підтвердженим біопсією васкулітом.

° - Когорта пацієнтів без ПАЦНС включала вторинні васкуліти ЦНС та запальні захворювання ЦНС.

** - Незначні відмінності в рівнях білка ($p=0,31$) і лейкоцитів ($p=0,39$) між 9 біопсійно підтвердженими зразками ПАЦНС і 70 пацієнтами без васкуліту ЦНС.

*** - Не було виявлено суттєвих відмінностей у середній кількості клітин в СМР та в середньому рівні білка в СМР між пацієнтами з позитивним результатом біопсії та пацієнтами з негативним результатом біопсії. Середній рівень білка в СМР був вищим у випадках ПАЦНС, підтверджених гістологічно, а не ангіографічно.

§§ - Значно підвищена кількість клітин в СМР ($p=0,009$) та рівень білка в СМР ($p=0,0426$) у зразках пацієнтів з ПАЦНС порівняно з пацієнтами з вторинним васкулітом.

Таблиця 4. Зведені дані PICO 2. Нейровізуалізація паренхіми головного мозку

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Достовірний ПАЦНС (N)		Ймовірний ПАЦНС (N)	ДС	ВС	МРТ зроблено (N)	МРТ доступне (N)	Зміни на МРТ	ВМК/САК	Псевдотумороподібні картини	Одиничні гострі/підгострі ураження	Множинні гострі/підгострі ураження	Ураження парехіми мозку	Патерн ХДС (так/ні)	Спинний мозок	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ
Becker et al., 2017 [28]	Випадковий контроль	2013-2014		NR	25/18		7	18	7	25	25	25	2	10	NR	NR	14	NR	3	NR	NR	NR	NR
Abu-Shakra et al., 1994 [25]	Ретроспективний	1984-1993		Медіана віку 36,5 (діапазон 26–53)	16/8	16	0	16	0	9	9	7	NR	NR	NR	NR	NR	2	NR	NR	NR	NR	NR
Schuster et al., 2017 [22]	Ретроспективний	2008-2014		45,6	31/18	17	14	17	14	31	31	31	21	NR	NR	NR	17	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cloft et al., 1999 [36]	Ретроспективний	1990-1995		Медіана віку 51 (діапазон)	9/7	0	9	0	9	9	9	8	2	0	3	3	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR

			он 17–80)																			
Destr ebec q et al., 2020 [37]	Петр оспе ктив ний	2016-2018	59±13	20/ 9	0	20	0	16	20	20	20	2	0	15	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kuke r et al., 2008 [38]	Петр оспе ктив ний	1998-2016	27	21/ 17	3	24	3	24	27	27	27	NR	NR	NR	NR	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Salv arani et al., 2016 [6]	Петр оспе ктив ний	1987-2011	NR	16 3/ NR	53	96	58	105	149	149	143 (96%)	13	NR	9	72	34	NR	2	NR	NR	NR	NR
Shim oya ma et al., 2022 [39]	Петр оспе ктив ний	2012-2019	40,2±1 1,6	9/5	5	4	5	4	9	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stoe cklei n et al., 2021 [10]	Петр оспе ктив ний	2010-2017	67±10, 4	7/4	7	0	7	0	7	7	NR	2	NR	5	NR	3	No	No	NR	NR	NR	NR
Torr es et al., 2016 [9]	Петр оспе ктив ний	2005-2013	Медіа на віку 35–70	9/4	9	0	9	0	NR	NR	NR	NR	NR	4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Vera - Lastr a et al., 2015 [30]	Петр оспе ктив ний	2004-2010	32±13, 9	12/ 11	NR	NR	NR	NR	11	11	12	NR	NR	4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Geri et al., 2014 [40]	Петр оспе ктив ний	1990-2009	Медіа на віку 45 (37- 54)	18/ 9	18	0	18	0	18	18	18	NR	NR	0	18	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ragh avan et al.,	Петр оспе	2005-2016	49,8	12 8/7 8	34	94	34	94	125	NR	112	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	94%	12%	29%	85%

2019 [27]	КТИВ НИЙ																					
Kraemer and Berlitz 2011 [32]	Ретр оспе ктив ний	2003-2008	42,48 (медіа на 43, діапаз он 11– 65)	21/ 13	6	13	6	13	21	21	21	NR	NR	0	16	8	14	NR	NR	NR	NR	NR
de Boys son et al., 2017 [20]	Ретр оспе ктив ний	2010-2017	Медіа на 46 (18-80)	10 2/4 8	26	76	26	76	91	91	NR	34 (33%)	12 (12%)	NR	NR	35/85 (41%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Thaler et al., 2019 [41]	Ретр оспе ктив ний	2009-2014	43±15, 3	33/ 17	16	13	8	25	33	33	33	11	5	NR	NR	19	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sundaram and Sylaja, 2022 [23]	Ретр оспе ктив ний	2016-2019	42,55 (±9,48)	20/ 6	1	19	1	19	20	20	20	0	0	2	14	1	13	NR	NR	NR	NR	NR
Karaman et al., 2021 [29]	Ретр оспе ктив ний	2018-2020	Медіа на віку 40 (діапаз он 12– 58)	10/ NR	1	9	0	10	10	10	10	3	NR	NR	NR	NR	9	NR	NR	NR	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Таблиця 5. Зведені дані RICO 3. Нейровізуалізація паренхіми головного мозку

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Середній вік	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	MPT зроблено (N)	Достовірний ПАЦНС (N)	Ймовірний ПАЦНС (N)	ДС-ПАЦНС	ВС-ПАЦНС	MPT ЛМП	Істинно позитивний	Хибно позитивний	Хибно негативний	Істинно негативний	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспективний	2010-2017	Медіана 46 (18-80), ДС-ПАЦНС 41,5 (18-61), ВС-ПАЦНС 48,5 (19-80)	102/48 (12-ДС + 36 ВС)	91	26	76	26	76	24/85 (14.26 ДС + 10/59 ВС)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Salvarani 2020 [19]	Ретроспективний	1983-2017	49 (17-85), біопсія 58 (17-84), ангиографія 48 (17-85)	191/92 (30 біопсія, 72 ангиографія)	176	71	120 (+ 9 з позитивною ЦСА та позитивною біопсією)	71	120	37 (29 ДС та 8 ВС)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sundaram and Sylaja, 2022 [23]	Ретроспективний	2016-2019	42,55 (9,48)	20/6	20	1	19	1	19	10	10	0	10	0	NR	NR	NR	NR
Karaman et al., 2021 [29]	Ретроспективний	Грудень 2018 - березень 2020	Медіана віку 40 (діапазон 12-58)	10/NR	10	0/9	10	0	10	2/10	2	0	8	13	NR	NR	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Таблиця 6. Bis. Ризик упередженої оцінки

Посилання	Дизайн дослідження	Ризик упередженості	Непослідовність	Опосередкованість	Неточність	Упередженість публікації
Becker et al., 2017 [28]	Випадок-контроль	Дуже серйозний	Не серйозна	Дуже серйозна	Дуже серйозна	Не серйозна
Cosottini et al., 2013 [53]	Ретроспективні серії випадків	Дуже серйозний	Дуже серйозна	Дуже серйозна	Дуже серйозна	Не серйозна
Geri et al., 2014 [40]	Ретроспективний	Дуже серйозний	Дуже серйозна	Дуже серйозна	Дуже серйозна	Не серйозна
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспективний	Дуже серйозний	Не серйозна	Не серйозна	Дуже серйозна	Не серйозна
Thaler et al., 2019 [41]	Ретроспективний	Дуже серйозний	Не серйозна	Не серйозна	Дуже серйозна	Не серйозна

Таблиця 7. Зведені дані RICO 4 та RICO 5. Нейровізуалізація судин головного мозку

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Проведене дослідження (N)	Достовірний ПАЦНС (N)	Ймовірний ПАЦНС (N)	МРА висока ймовірність (N)	КТА висока ймовірність (N)	ЦСА висока ймовірність (N)	МРА позитивна	МРА негативна	Істинно позитивний	Хибно позитивний	Хибно негативний	Істинно негативний	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ
Becker et al., 2017 [28]	Випадок-контроль	2013-2014	NR	25/NR	14 ЦСА, 18 МРА або КТА	18/22, біопсія	10	10/18	NR	10/4	10/18	8/8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cosottini et al. 2013 [53]	Ретроспективні серії випадків	NR	49,13±6,22	8/6	8 ЦСА, 6 МРА	0	8	4 (1,5 Т); 6 (3 Т) для прокси мальних судин	NR	8	8	0	NR	NR (повідомлено в кількості стенозів)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Geri et al., 2014 [40]	Ретроспективний	1990-2009	Медіана віку 45 (37-54)	18/9	10 ЦСА, 7 МРА	1	17	5	NR але усі з порушеннями	8	5	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспективний	2010-2017	Медіана 46 (18-80) ДС-ПАЦНС 41,5 (18-60) ВС-ПАЦНС 48,5 (19-80)	102	91 МРА, 87 ЦСА	26	76	57/91 (62%), ДС 0/23, ВС 57/68 (92%)	NR	67/87 в усій групі (0/19 при ДС, та 67/68 при ВС)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Thaler et al., 2019 [41]	Ретроспективний	2009-2014	43±15,3	33	33	17 (8 були визначені як ДС)	11 (26 були визначені як ВС)	17	NR	11	25	3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Таблиця 8. Зведені дані PICO 6 та PICO 7. Нейровізуалізація судин головного мозку

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Достовірний ПАЦНС (N)	Ймовірний ПАЦНС (N)	ДС ПАЦНС	ВС ПАЦНС	МРА/КТА/ЦСА стенози (N)	МРА/КТА/ЦСА негативна (N)	MPT-ССАВРР (число)	MPT-ССАВРР позитивна	MPT-ССАВРР негативна	Істинно позитивний	Хибно позитивний	Хибно негативний	Істинно негативний	Чутливість	Специфічність	ППЦ
Thaler et al., 2019 [41]	Ретроспективний	2009-2014	43±15,3	33/17	17	11	8	25	25	8	29	14/29, але 13/14 пацієнтів зі стенозами	15/29, але 9/23 пацієнтів зі стенозами	14	0	9	6	NR	NR	NR
Sundaram and Sylaja 2022 [23]	Ретроспективний	2016-2019	42,55 (9,48)	27/6	1	19	1	19	19	1	20	20	0	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR
Karaman et al., 2021 [29]	Ретроспективний	Грудень 2018 – Березень 2020	Медіана віку 40 (діапазон 12-58)	10/NR	10	0	10	0	0	10	10	0	10	13	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Таблиця 9. PICO 8 Зведені дані. Невропатологія

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Достовірний ПАЦНС (N)	Ймовірний ПАЦНС (N)	ДС ПАЦНС	ВС ПАЦНС	МРА/КТА/ЦСА стенози (N)	Ангіографічна картина високої ймовірності (N)	Ангіо позитивний і позитивна біопсія	Ангіо позитивний і негативна біопсія	Ангіо негативний і позитивна біопсія	Ангіо негативний і негативна біопсія	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ	Примітки
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспективний	2010-2016	Медіана віку 46 (18-80)	102/48	49	76	76	26	ЦСА – 87, МРА - 91	Стеноз на ЦСА – 67, стеноз на МРА - 57	NR	NR	26	NR	NR	NR	NR	NR	

Kadkhodayan et al., 2004 [62]	Ретроспективний	1992-2000	55 (діапазон 29-88)	16/NR	2	14	14	0	ЦСА - 14	14	0	14	2	NR	0%	60%	NR	NR	*
Raghavan et al., 2019 [27]	Ретроспективний	2005-2016	49,8	128/78	34	94	34	94	Ангіографія – 93, МРТ/МРА – 12, ЦСА - 23	94	5	46	18	24	22%	34%	10%	57%	
Salvarani et al., 2020 [19]	Ретроспективний	1982-2007	49 (17–85); з біопсією 58 (17–84) з ангіографією 48 (17–85)	191/92 (жінок 30 з біопсією та 72 з ангіографією)	71	120 (+9 з позитивною ЦСА та позитивною ангіографією)	71	120	ЦСА у 130 пацієнтів, але наявні данні 120 пацієнтів	129	9	NR	3	NR	NR	NR	NR	NR	

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

* - Первинний ангіт ЦНС був виявлений при біопсії у 2 з 24 пацієнтів (чутливість 0%).

Таблиця 10. RICO 9 Зведені дані. Невропатологія

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Достовірний ПАЦНС (N): доведений біопсією	ДС ПАЦНС	ВС ПАЦНС	Виконана МРТ	Наявність ЛМП	ЛМП позитивне і позитивна біопсія	ЛМП позитивне і негативна біопсія	ЛМП негативне і позитивна біопсія	ЛМП негативне і негативна біопсія	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспективний	2010-2016	Медіана віку 46 (18-80)	102/48 (12 ДС + 36 ВС)	26	76	26	85	24/85 (14/26 ДС + 10/59 ВС)	14	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Salvarani et al., 2007 [4]	Ретроспективний	1983-2003	46 (25–84); з біопсією 49 (26–84) з ангіографією 43 (25–57)	101/46	29/46 виконана біопсія	72	29 (17 грануломатозний, 8 лімфоцитарний та 4 некротизуючий)	41	9	8	1	17	16	NR	NR	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Таблиця 11. PICO 10. Зведені дані. Невропатологія

Дослідження	Дизайн	Популяція	Референтна група	Тривалість дослідження	Середній вік	Загальна кількість пацієнтів з ПАЦНС	Жінки (N)	Число біопсій	Достовірний ПАЦНС, доведений біопсією (N)	Число аутопсій	Число ПАЦНС, доведених на аутопсії	ДС-ПАЦНС	ВС-ПАЦНС	Аутопсія позитивна і біопсія позитивна	Аутопсія позитивна і біопсія негативна	Аутопсія негативна і біопсія позитивна	Аутопсія негативна і біопсія негативна	Чутливість	Специфічність	ППЦ	НПЦ
Young et al., 1988 [64]	Серія випадків	Пацієнти з гранулематозним ангіїтом	Аутопсія	NR	NR	4	1	NR	NR	4	4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Таблиця 12. PICO 11. Зведені дані. Невропатологія

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Середній вік	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Жінки (N)	Число біопсій	ПАЦНС, доведений на біопсії (N)	Лімфоцитарний патерн	Гранулематозно-некротичний патерн	Тривалість подальшого спостереження (середній діапазон)	Наслідки				
											Смерть протягом 3 міс	Смерть протягом 12 міс	МШР 0-2 бали через 3 місяці	МШР 0-2 бали через 12 місяців	Перший або повторний ішемічний та геморагічний інсульт
Schuster et al., 2019 [14]	Ретроспективний	2008-2017	43,5 (діапазон 14-83 років)	44/26 (25 доведений біопсією ПАЦНС, 19 – доведений візуалізацією ПАЦНС)	NR	25	25	8	6 (2 пацієнти з гранулематозним ПАЦНС, 4 пацієнти з некротичним васкулітом)	5,1 років	NR	NR	NR	33	NR
Salvarani et al., 2020 [19]	Ретроспективний	1983-2017	49 (17–85); з біопсією 58 (17–84) з ангіографією 48 (17–85)	191	92 (30 біопсія, 72 ангіографія)	96	71	17	44 + 10	19 місяців (діапазон 0 – 28,1 років)	0 проти 15 + 1	0 проти 15 + 1	NR	МШР 4-6 під час останнього спостереження 8 проти 18 + 6	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Таблиця 13. Підсумок отриманих даних для PICO 12. Терапія: індукційна фаза

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Період спостереження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Достовірний ПАЦНС	Ймовірний ПАЦНС	Тип терапії	Лікування				Наслідки					
									Глюкокортикоїд + любий імуносупресант	Тільки глюкокортикоїди	СУС + глюкокортикоїди	MMF + глюкокортикоїди	Смерть протягом 3 міс	Смерть протягом 12 міс	МШР 0-2 бали через 3 місяці	МШР 0-2 бали через 12 місяців	Перший або повторний інсульт	Серйозні небажані явища
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспективний	2010-2017	Медіана 52,5 (0-198) місяців*	Медіана 46 (18-80)**	102/48 (12 ДС + 36 ВС)	26	76	індукційна	84 (ВС – 21, ДС – 63)	16			4 (доведено біопсією)	4 під час рецидиву	NR	NR***	32 (31%) пацієнти§	NR
Salvarani 2020 [19]	Ретроспективний	1983-2017	Медіана 19 місяців (діапазон 0-28,1 рік)	49 (17–85); з біопсією 58 (17–84) з ангиографією 48 (17–85)	191/NR	129 (9 з позитивною ангиографією та позитивною біопсією)	112	Індукційна §§	72	NR			18 ПТП, 20 – ПТП + любий імуносупресант	NR	NR	NR	NR	NR
Sundaram and Sylaja 2022 [23]	Ретроспективний	2016-2019	409 днів (діапазон 118-1240)	42,55 (9,48)	20/6	1	19	індукційна	12	8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Schuster et al., 2019 [14]	Ретроспективний	2008-2017	Медіана – 5,1 років	Медіана 43,5 (діапазон 14-83)	44/26	25	19	індукційна	39	5	33	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

* - ДС 67 (1-198), ВС 47, 5 (0-188).

** - ДС-ПАЦНС 41,5 (18-61), ВС-ПАЦНС 48,5 (19-80).

*** - Під час останнього спостереження 58 (57%), ДС 13 (50%) і ВС 45 (59%).

§ - Через 16 (5-145) місяців після встановлення діагнозу, переважно у пацієнтів з ізольованим ДС-ПАЦНС (14 (54%) пацієнтів з ізольованим ДС-ПАЦНС проти 18 (24%) пацієнтів з залучення великих/середніх судин; p=0,004).

§§ - У 86 пацієнтів внутрішньовенна пульс-терапія метилпреднізолоном (від 3 до 42 введень, медіана: 5 введень, в основному 1 г за введення) передувала початку пероральної терапії преднізолоном (ПТП).

Y	M	B	I	Y	I	C	Y	I	Y	I	D	Y	B		Y
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Період спостереження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінок (N)	Достовірний ПАЦНС	Ймовірний ПАЦНС	Тип терапії	Лікування				Наслідки					
									Глюкокортикоїд + любий імуносупресант	Тільки глюкокортикоїди	СУС + глюкокортикоїди	ММФ + глюкокортикоїди	Смерть протягом 3 міс (число / відношення ризиків)	Смерть протягом 12 міс (число / відношення ризиків)	МШР 0-2 бали через 3 місяці	МШР 0-2 бали через 12 місяців	Перший або повторний інсульт	Серйозні небажані явища
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспективний	2010-2017	Медіана 52,5 (0-198) місяців	Медіана 46 (18-80)	102/48 (12 ДС + 36 ВС)	26	76	індукційна	84 (ВС – 21, ДС – 63)		84 (ВС – 21, ДС – 63)	0	4 (доведено біопсією)	4 під час рецидиву	не надано	В кінці 58 (57%), ДС 13 (50%), ВС-45 (59%)	32 (31%) пацієнти, 16 (5-145) місяці в після діагностики	NR
Salvarani 2020 [19]	Ретроспективний	1983-2017	Медіана 19 місяців (діапазон 0-28,1 рік)	49 (17–85); з біопсією 58 (17–84) з ангіографією 48 (17–85)	191/ NR	129 (9 з позитивною ангіографією та позитивною біопсією)	112	Індукційна §§	72	85	12	NR	19/90 проти 1/13 під час останнього спостереження	NR	NR	NR	NR	NR

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Дослідження	Дизайн	Тривалість дослідження	Період спостереження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Достовірний ПАЦНС	Ймовірний ПАЦНС	Тип терапії	Лікування		Наслідки						Примітки
									АСК + інший антитромбоцитарний препарат	Без антитромбоцитарних препаратів	Смерть протягом 3 міс (число / відношення ризиків)	Смерть протягом 12 міс (число / відношення ризиків)	МШР 0-2 бали через 3 місяці	МШР 0-2 бали через 12 місяців	Перший або повторний інсульт	Серйозні небажані явища	
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспективний	2010-2017	Медіана 52,5 (0-198) місяців	Медіана 46 (18-80)	102/48 (12 ДС + 36 ВС)	26	76	Вторинна профілактика	39 (усі ВС-ПАЦНС)	63	NR	NR	NR	NR	NR	окремі результати не	

																	були нада ні
Salvarani 2020 [19]	Петрос пектив ний	1983- 2017	Медіана 19 місяців (діапазо н 0-28,1 рік)	49 (17– 85); з біопсією 58 (17– 84) з ангіогра фією 48 (17–85)	191	71	129 (9 з пози тивн ою ангіо граф ією та пози тивн ою біоп сією)	Втори нна профіл актика	41	134	11/47 33/44 проти	не надано; МШР 4-6 17/47 проти 43/144	NR	NR	NR	NR	
Kraemer and Berlit, 2011 [32]	Петрос пектив ний	2003- 2008	NR	42 років (медіана 43, діапазон 11–65 років)	21/13 (6 позитивн а біопсія, 13 позитивн а ангіогра фія та 2 ангіогра фія негативн а)	6	13	Втори нна профіл актика	12	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	окре мі резу льта ти не були нада ні

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Таблиця 16. PICO 15 Зведені дані. Терапія: фаза підтримуючої терапії

Досліджен ня	Дизайн	Триваліс ть дослідже ння	Період спостереження	Середній вік (роки)	Пацієнти з ПАЦНС / жінки (N)	Достов ірний ПАЦН С	Ймовірний ПАЦНС	Тип терапії	Лікування		Наслідки			Пер ший або повт орни й інсу льт		Серйозні небажані явища, які призвели до припине ння або зміни терапії (назва та число	При мітк и
									Довготр ивала імуносуп ресивна терапія	Без терапії	Смерть протяго м 3 міс (число / відноше ння ризиків)	Смерть протягом 12 міс (число / відношен ня ризиків)	МШР 0-2 бали через 3 місяці				

															небажан их явищ)	
de Boysson et al., 2017 [20]	Ретроспе ктивний	2010- 2017	Медіана 52,5 (0-198) місяців; ДС-ПАЦНС 67 (1-198), ВС- ПАЦНС 47,5 (0-188)	Медіана 46 (18- 80); ДС- ПАЦНС 41,5 (18- 61), ВС- ПАЦНС 48,5 (19- 80)	102/48 (12 ДС + 36 ВС)	26	76	Підтрим уюча	Після індукції, 48 (47%) пацієнтів отримув али підтриму ючу терапію (AZA, MTX та MMF у 38, 6 та 4 випадках , відповід но)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	окре мі резу льта ти не були нада ні
Salvarani 2020 [19]	Ретроспе ктивний	1983- 2017	Медіана 19 місяців (діапазон 0- 28,1 рік)		191/ NR	71	129 (9 з позитивно ю ангіографі єю та позитивно ю біопсією)	Підтрим уюча	34	2/35 проти 35/131 за останнім и доступн ими даними	МШР 4- 6 4/35 проти 48/131	не надано	8/35 проти 33/131	16/3 4 прот и 24/1 25	NR	

NR: не повідомляється/неможливо отримати.

Список літератури

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1–11.
2. Birnbaum J and Hellmann DB. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Arch Neurol* 2009; 66: 704–709.
3. Calabrese LH and Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system: report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 1988; 67: 20–39.
4. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442–451.
5. Berlit P and Kraemer M. Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 419–424.
6. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine* 2015; 94(21): e738.
7. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998; 245(12): 766–776.
8. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 35–43.
9. Torres J, Loomis C, Cucchiara B, et al. Diagnostic yield and safety of brain biopsy for suspected primary central nervous system angiitis. *Stroke* 2016; 47(8): 2127–2129.
10. Stoecklein VM, Kellert L, Patzig M, et al. Extended stereotactic brain biopsy in suspected primary central nervous system angiitis: good diagnostic accuracy and high safety. *J Neurol* 2021; 268(1): 367–376.
11. Steiner T, Dichgans M, Norrving B, et al. European Stroke Organisation (ESO) standard operating procedure for the preparation and publishing of guidelines. *Eur Stroke J* 2021; 6: Cxxii–cxxxiv.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 380–382.
13. Duna GF and Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662–667.
14. Schuster S, Ozga AK, Stellmann JP, et al. Relapse rates and long-term outcome in primary angiitis of the central nervous system. *J Neurol* 2019; 266: 1481–1489.
15. McVerry F, McCluskey G, McCarron P, et al. Diagnostic test results in primary CNS vasculitis: A systematic review of published cases. *Neurol Clin Pract* 2017; 7(3): 256–265.
16. Krawczyk M, Barra LJ, Sposato LA, et al. Primary CNS vasculitis: A systematic review on clinical characteristics associated with abnormal biopsy and angiography. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102714.
17. Beuker C, Strunk D, Rawal R, et al. Primary angiitis of the CNS: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e1093.
18. Sarti C, Picchioni A, Telese R, et al. When should primary angiitis of the central nervous system (PACNS) be suspected?": literature review and proposal of a preliminary screening algorithm. *Neurol Sci* 2020; 41: 3135–3148.
19. Salvarani C, Brown Rd Jr, Christianson TJH, et al. Longterm remission, relapses and maintenance therapy in adult primary central nervous system vasculitis: A single-center 35-year experience. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102497.
20. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, et al. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology* 2017; 56: 439–444.
21. Agarwal A, Sharma J, Srivastava MVP, et al. Primary CNS vasculitis (PCNSV): a cohort study. *Sci Rep* 2022; 12: 13494.
22. Schuster S, Bachmann H, Thom V, et al. Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 749–755.
23. Sundaram S and Sylaja PN. Primary Angiitis of the central nervous system - diagnosis and management. *Ann Indian Acad Neurol* 2022; 25: 1009–1018.

24. Wang LJ, Kong DZ, Guo ZN, et al. Study on the clinical, imaging, and pathological characteristics of 18 cases with primary central nervous system vasculitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 920–928.
25. Abu-Shakra M, Khraishi M, Grosman H, et al. Primary angiitis of the CNS diagnosed by angiography. *Q J Med* 1994; 87: 351–358.
26. Amin M, Shimoyama T, Uchino K, et al. Differentiating primary central nervous system vasculitis from non-inflammatory intracranial vasculopathy. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73.
27. Raghavan A, Wright JM, Huang Wright C, et al. Concordance of angiography and cerebral biopsy results for suspected primary central nervous system vasculitis: A multi-center retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg* 2019; 185: 105482.
28. Becker J, Horn PA, Keyvani K, et al. Primary central nervous system vasculitis and its mimicking diseases – clinical features, outcome, comorbidities and diagnostic results – A case control study. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 156: 48–54.
29. Karaman AK, Korkmazer B, Arslan S, et al. The diagnostic contribution of intracranial vessel wall imaging in the differentiation of primary angiitis of the central nervous system from other intracranial vasculopathies. *Neuroradiol* 2021; 63: 1635–1644.
30. Vera-Lastra O, Sepúlveda-Delgado J, Cruz-DomínguezMdel P, et al. Primary and secondary central nervous system vasculitis: clinical manifestations, laboratory findings, neuroimaging, and treatment analysis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 729–738.
31. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann Neurol* 2016; 79: 882–894.
32. Kraemer M and Berlit P. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. *Rheumatol Int* 2011; 31: 463–472.
33. Fautsch KJ, Block DR, Graff-Radford J, et al. Populationbased evaluation of total protein in cerebrospinal fluid. *Mayo Clin Proc* 2023; 98: 239–251.
34. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al.; STandards for ReportIng Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838.
35. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, et al. Primary angiitis of the central nervous system: magnetic resonance imaging spectrum of parenchymal, meningeal, and vascular lesions at baseline. *Stroke* 2017; 48: 1248–1255.
36. Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, et al. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol* 1999; 40: 83–87.
37. Destrebecq V, Sadeghi N, Lubicz B, et al. Intracranial vessel wall MRI in cryptogenic stroke and intracranial vasculitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104684.
38. Küker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 23–29.
39. Shimoyama T, Uchino K, Calabrese LH, et al. Serial vessel wall enhancement pattern on high resolution vessel wall magnetic resonance imaging and clinical implications in patients with central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 811–818.
40. Geri G, Saadoun D, Guillemin R, et al. Central nervous system angiitis: a series of 31 patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 105–110.
41. Thaler C, Kaufmann-Bühler AK, Gansukh T, et al. Neuroradiologic characteristics of primary angiitis of the central nervous system according to the affected vessel size. *Clin Neuroradiol* 2019; 29: 37–44.
42. Suthiphosuwat S, Bharatha A, Hsu CC, et al. Tumefactive primary central nervous system vasculitis: imaging findings of a rare and underrecognized neuroinflammatory disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 2075–2081.
43. Bot JCJ, Mazzai L, Hagenbeek RE, et al. Brain miliary enhancement. *Neuroradiol* 2020; 62: 283–300.

44. Taieb G, Duran-Peña A, de Chamfleur NM, et al. Punctate and curvilinear gadolinium enhancing lesions in the brain: a practical approach. *Neuroradiol* 2016; 58: 221–235.
45. Zurawski J, Lassmann H and Bakshi R. Use of magnetic resonance imaging to visualize leptomeningeal inflammation in patients with multiple sclerosis: A Review. *JAMA Neurol* 2017; 74: 100–109.
46. Köhrmann M, Struffert T, Frenzel T, et al. The hyperintense acute reperfusion marker on fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging is caused by gadolinium in the cerebrospinal fluid. *Stroke* 2012; 43: 259–261.
47. Förster A, Ramos A, Wenz H, et al. GLOS and HARM in patients with transient neurovascular symptoms with and without ischemic infarction. *J Neuroradiol* 2022; 49: 244–249.
48. Absinta M, Cortese IC, Vuolo L, et al.; D.S. Leptomeningeal gadolinium enhancement across the spectrum of chronic neuroinflammatory diseases. *Neurology* 2017; 88: 1439–1444.
49. Antolini L, DiFrancesco JC, Zedde M, et al. Spontaneous ARIA-like events in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a multicenter prospective longitudinal cohort study. *Neurology* 2021; 97: e1809–e1822.
50. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of clinico-radiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol* 2016; 73: 197–202.
51. Zedde M, Pascarella R and Piazza F. CAA-ri and ARIA: Two Faces of the same coin? *AJNR Am J Neuroradiol* 2023; 44: E13–E14.
52. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: detection and reporting recommendations for clinical practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022; 43: E19–E35.
53. Cosottini M, Canovetti S, Pesaresi I, et al. 3-T magnetic resonance angiography in primary angiitis of the central nervous system. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 493–498.
54. de Boysson H, Arquizan C, Touzé E, et al. Treatment and long-term outcomes of primary central nervous system vasculitis. *Stroke* 2018; 49: 1946–1952.
55. de Boysson H, Boulouis G, Parienti JJ, et al. Concordance of Time-of-Flight MRA and digital subtraction angiography in adult primary central nervous system vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 1917–1922.
56. de Boysson H, Boulouis G, Dequatre N, et al. Tumor-like presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Stroke* 2016; 47: 2401–2404.
57. Ospel JM, Bala F, McDonough RV, et al. Interrater agreement and detection accuracy for medium-vessel occlusions using single-phase and multiphase CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022; 43: 93–97.
58. Amukotuwa SA, Wu A, Zhou K, et al. Distal medium vessel occlusions can be accurately and rapidly detected using tmax maps. *Stroke* 2021; 52: 3308–3317.
59. Shi Z, Zhao X, Zhu S, et al. Time-of-Flight intracranial MRA at 3 T versus 5 T versus 7 T: Visualization of distal small cerebral arteries. *Radiology* 2023; 306: 207–217.
60. Edjlali M, Qiao Y, Boulouis G, et al. Vessel wall MR imaging for the detection of intracranial inflammatory vasculopathies. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; 10: 1108–1119.
61. Ferlini L, Ligot N, Rana A, et al. Sensitivity and specificity of vessel wall MRI sequences to diagnose central nervous system angiitis. *Front Stroke* 2022; 1: 973517.
62. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, et al. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233: 878–882.
63. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine* 2008; 87: 264–271.
64. Younger DS, Hays AP, Brust JC, et al. Granulomatous angiitis of the brain. An inflammatory reaction of diverse etiology. *Arch Neurol* 1988; 45: 514–518.
65. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6: I–LXII.
66. Ganesalingam J, Buddha S, Carlton-Jones AL, et al. Sequential strokes in a hyperacute stroke unit. *JRSM Open* 2014; 5: 2054270414533322.

67. Dziadkowiak E, Chojdak-Łukasiewicz J, Paradowski B, et al. Isolated arteritis misdiagnosed as bilateral orbital tumors in a patient with acute ischemic stroke. *Radiol Case Rep* 2022; 17: 3927–3932.
68. Mansueto G, Lanza G, Fisicaro F, et al. Central and peripheral nervous system complications of vasculitis syndromes from pathology to bedside: Part 1-Central Nervous System. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 22: 47–69.
69. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO)- European Society for minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 535–538.
70. Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, et al. European Stroke Organisation (ESO)-European Society for minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg* 2022; 14: 209.
71. Caton MT Jr, Mark IT, Narsinh KH, et al. Endovascular therapy for intracranial giant cell arteritis : systematic review, technical considerations and the effect of intra-arterial calcium channel blockers. *Clin Neuroradiol* 2022; 32: 1045– 1056.
72. Simonsen CZ, Speiser L, Hansen IT, et al. Endovascular treatment of intracerebral Giant Cell Arteritis. *Front Neurol* 2020; 11: 287.
73. Mangiardi M, Bravi MC, Pezzella FR, et al. Unsuccessful endovascular treatment in a patient with stroke onset of Takayasu arteritis and positive clinical outcome. *Cureus* 2020; 12: e11980.
74. Lindenholz A, van der Schaaf IC, van der Kolk AG, et al. MRI vessel wall imaging after intra-arterial treatment for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 624–631.
75. Saver JL, Chapot R, Agid R, et al.; Distal ThrombectomySummit Group. Thrombectomy for distal, medium vessel occlusions: A consensus statement on present knowledge and promising directions. *Stroke* 2020; 51: 2872–2884.
76. Arnett N, Pavlou A, Burke MP, et al. Vessel wall MR imaging of central nervous system vasculitis: a systematic review. *Neuroradiol* 2022; 64: 43–58.

Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. Ther Adv Neurol Disord. 2018

Додаток 1. Терапевтичні засоби, що використовуються при лікуванні ПАЦНС

Препарат	Режим використання
Гостра терапія	
Кортикостероїди	Преднізолон перорально 1 мг/кг/день або метилпреднізолон в/в (1000 мг щодня протягом 3-5 днів)
Циклофосфамід	щоденна доза перорально (2 мг/кг/день) або щомісяця в/в “пульс терапія” (наприклад, починаючи з 750 мг/м ²)
Підтримуюча терапія	
Азатіоприн	1-2 мг/кг щодня
Метотрексат	20-25 мг/тиждень
Мікофенолат мофетіл	1-2 грами щодня
Біологічні агенти	
Ритуксимаб	375 мг/м ² /тиждень 4 тижні або 2 в/в дози по 1 грам кожна з проміжком 2 тижні
Блокатор альфа-фактору некрозу пухлин	
Інфліксимаб	одноразове в/в введення (5 мг/кг)
Етанерцепт	25 мг двічі щотижня протягом 20 місяців, потім 25 мг/кг щотижня протягом 8 місяців

Додаток 2. Огляд (вибраних) диференційних діагнозів ПАЦНС

Тип захворювання	Приклад	Схожість з ПАЦНС	Відмінність від ПАЦНС	Діагностичний підхід
	Синдром зворотної церебральної васкулопатії	аномалії церебральної ангіографії (мультифокальна сегментарна васкулопатія церебральних артерій), церебральні інфаркти, крововиливи	гострий початок, монофазний перебіг, громоподібний головний біль, зазвичай нормальний аналіз СМР, нормальне МРТ у 20%, відсутність васкулітних змін при біопсії, фактори преципітації, зворотні ангіографічні зміни	повторна ангіографія через 12 тижнів демонструє відновлення аномалій, німодипін (зменшує звуження судин при проведенні цифрової субтракційної ангіографії?)
Незапальні васкулопатії	Атеросклероз	множинні церебральні інфаркти, судини по типу бісеру, збільшення судинної стінки	похилий вік, судинні фактори ризику (гіпертензія, цукровий діабет), гетерогенні вогнища, кальцифікація та нерівні фокальні стенози проксимальних артерій, нормальна СМР, інфаркт зазвичай обмежений єдиним судинним басейном	ексцентричний паттерн накопичення контрасту інтракраніальних атеросклеротичних бляшок на 3-Тесла МРТ високої роздільної здатності, кальцифікація проксимальних церебральних артерій
	CADASIL	перебіг хвороби, головний біль, психічні розлади, руховий, чутливий та когнітивний дефіцит, судоми, церебральні інфаркти, дифузні зміни в білій речовині на МРТ головного мозку	інсульт або деменція в анамнезі у родичів першої лінії спорідненості, двостороння гіперінтенсивність зовнішньої капсуліта передньої частини скроневої долі	генетичне тестування (мутація notch-3 гену), патанатомічні знахідки характерні для CADASIL при біопсії головного мозку або шкіри
	MELAS	енцефалопатія, інсультподібні епізоди у віці молодше 40 років, судоми, деменція, множинні гіперінтенсивні зміни на T2 FLAIR	двостороння кальцифікація базальних гангліїв	генетичне тестування (точкова мутація A3243G), м'язова біопсія (рвані червоні волокна)

		послідовностях		
	Моя моя ангіопатія	церебральні інфаркти, головні болі	молодий вік, нормальний аналіз СМР, відсутність ознак запалення судинної стінки, запуск ішемічних подій гіпервентиляцією, ортостатичним стресом тощо, інфаркт на МРТ обмежений судинним басейном, відсутність накопичення гадолінію, залучення екстракраніальних та проксимальних відділів інтракраніальних артерій	ангіографія демонструє типову картину розвитку мережі колатералей малих лепто- менінгеальних та трансдуральних судин
	Радіаційна васкулопатія	потовщення судинної стінки, лейкоареоз	нормальний аналіз СМР	анамнез дії радіації
ЦНС маніфестація як прояв первинного системного васкуліту	Системний васкуліт	головний біль, енцефалопатія, судоми, патологія краніальних нервів, зорові симптоми, мієлопатія, церебральні інфаркти, крововиливи, ознаки запалення стінок на МРТ головного мозку	системні ознаки та симптоми (гіпертермія, нездужання, втрата ваги), ниркова недостатність, легеневі крововиливи, синусити, що не можна пояснити, абдомінальний біль, периферійна нервова система може бути пошкоджена	підвищення швидкості осідання еритроцитів або С- реактивного протеїну, аналіз на antineйтрофільні цитоплазматичні антитіла, антинуклеарні антитіла, кріоглобуліни, серлогічно гепатити В/С, анти-PR3, анти- мієлопероксидаза, екстранейрональна біопсія