

© СУВАНОВ Б. С., ШАЛИН В. В., ВИРЯСОВА А. А., ТЕРИЧЕВ А. Е., ВИРЯСОВ Д. В., БАБУШКИН И. О.,
 УФАЕВА Т. В., ТЮРИНА О. А.

УДК: 616.13

DOI: 10.20333/25000136-2022-1-5-14

Артериит Такаясу – актуальная проблема современной ревматологии (обзор литературы)

Б. С. Суванов, В. В. Шалин, А. А. Вирясова, А. Е. Теричев, Д. В. Вирясов, И. О. Бабушкин, Т. В. Уфаева, О. А. Тюрина
 Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск 430032, Российская Федерация

Резюме. Артериит Такаясу – это редкий хронический васкулит крупных сосудов, который преимущественно поражает аорту, ее основные ветви и легочные артерии. Точная частота встречаемости данной патологии неизвестны. Однако установлено, что в России заболевание регистрируется у 2,6 человека на 1 миллион населения, чаще у девушек молодого возраста. Как и у всех ревматологических заболеваний, вопрос патогенеза и терапии неспецифического аортоартериита остается открытым. Сложность патогенетических реакций представляет проблему для ранней диагностики и выбора правильной терапии. В данном обзоре освещены вопросы патогенеза и современной лекарственной терапии – факторы некроза опухолей, фармакотерапия и генно-инженерные препараты. Обзор написан на основании анализа научной литературы. Использовались базы данных eLIBRARY.RU, Cyberleninka, Pub Med, Cochrane Library в период 2002-2021 с акцентом на после 5-10 лет по следующим ключевым словам: артерии Такаясу, неспецифический аортоартериит, системные васкулиты, ревматологические заболевания.

Ключевые слова: артериит Такаясу, васкулит, воспаление, системное заболевание, сосуды, аорта.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Суванов БС, Шалин ВВ, Вирясова АА, Теричев АЕ, Вирясов ДВ, Бабушкин ИО, Уфаева ТВ, Тюрина ОА. Артериит Такаясу – актуальная проблема современной ревматологии (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(1): 5-14. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-5-14

Takayasu's arteritis: a relevant problem in modern rheumatology (a literature review)

B. S. Suvanov, V. V. Shalin, A. A. Viryasova, A. E. Terichev, D. V. Viryasov, I. O. Babushkin, T. V. Ufaeva, O. A. Tyurina
 National Research Mordovian State University named after N. P. Ogareva, Saransk 430032, Russian Federation

Abstract. Takayasu's arteritis is a rare chronic large-vessel vasculitis that predominantly affects the aorta, its major branches and pulmonary arteries. The exact occurrence rate of this pathology is unknown. However, it has been found that the disease is registered in 2.6 people per 1 million of the population in Russia, more often in young females. As with all rheumatic diseases, the issues of pathogenesis and therapy of non-specific aortoarteritis remain open. The complexity of pathogenetic reactions appears to be a problem for early diagnosis and selection of the correct therapy. This review covers the issues of pathogenesis and modern pharmacotherapy: tumor necrosis factors, pharmacotherapy and genetically engineered drugs. The review was written based on analysis of scientific literature. The eLIBRARY.RU, Cyberleninka, Pub Med, Cochrane Library databases were searched for materials published within the period of 2002-2021 with an emphasis on the past 5-10 years for the following keywords: Takayasu arteries, nonspecific aortoartery, systemic vasculitis, rheumatological diseases.

Key words: Takayasu's arteritis, vasculitis, inflammation, systemic disease, blood vessels, aorta.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Suvanov BS, Shalin VV, Viryasova AA, Terichev AE, Viryasov DV, Babushkin IO, Ufaeva TV, Tyurina OA. Takayasu's arteritis: a relevant problem in modern rheumatology (a literature review). *Siberian Medical Review*. 2022;(1):5-14. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-5-14

Введение

Артериит Такаясу (АТ) был впервые описан среди японских женщин и считается распространенным заболеванием на Дальнем Востоке, где его распространенность может достигать 40 на 106 [1, 2, 3]. Действительно, как показывают многие исследования, это заболевание чаще встречается у азиатов. Однако недавние исследования доказывают, что болезнь можно увидеть у представителей всех национальностей во всем мире. Исследователи из Норвегии и Швеции сообщают о более высокой распространенности АТ среди населения, чем наблюдалось ранее [4, 5, 6, 7], скорее

всего это связано с высокими темпами иммиграции из Азии и Африки в последние десятилетия. По сравнению с этническими норвежцами, выходцы из Азии и Африки имеют более высокий относительный риск развития артериита Такаясу. Точно так же было обнаружено, что артериит Такаясу вдвое чаще встречается среди людей не шведского происхождения по сравнению с людьми шведского происхождения.

Этничность и гендерные различия

Клинический фенотип, по-видимому, также может зависеть от этнической принадлежности и пола. Некоторые исследования показали, что дуга аорты

и ее ветви поражаются в основном у японских пациентов, тогда как брюшная аорта и ее ветви были в основном поражены у индийских пациентов, и что поражение нижней части брюшной аорты было более распространено в африканских популяциях [8]. Хотя поражение дуги аорты преобладало у жителей Северной Европы, поражение брюшной аорты и/или почечных артерий было преобладающим в популяциях Азии и Африки [6]. Исследования в азиатских странах показали, что при данном заболевании поражение грудной аорты и ее ветви чаще встречались у женщин, у мужчин же была тенденция к вовлечению брюшной аорты и ее ветвей. Более того, корейские авторы предположили, что именно гендерные, а не этнические различия были ответственны за различие в сосудистом распределении поражения [9].

Клинические особенности

Обычно различают три различные фазы АТ. На первом этапе наблюдаются неспецифические конституциональные воспалительные симптомы. Во время этой фазы заболевание может проявляться в виде лихорадки неясной этиологии. Во второй фазе воспаление стенок начинается в крупных артериях, вызывая каротидию, воспринимаемую как боль в шее, а иногда и дополнительную боль в области груди и спины. Третья фаза представляет собой более позднюю стадию заболевания, характеризующуюся уменьшением или отсутствием пульса и/или различиями артериального давления между верхними конечностями, самопроизвольно возникающими гематомами и перемежающейся хромотой. Развернутая форма АТ также может быть разделена на две накладывающиеся друг на друга фазы. В то время как острая фаза представляет собой системное и начальное воспаление сосудов, окклюзионная фаза, которая наступает через несколько недель или лет, характеризуется ишемическими симптомами [10]. По данным Grayson et al., во время атаки АТ появление новых тяжелых ишемических сосудистых проявлений является довольно частым явлением по сравнению с другими системными васкулитами [11]. Тяжелая гипертензия при АТ может быть вызвана атипичной коарктацией аорты, потерей эластичности сосудов, регургитацией на аортальном клапане из-за аортита или стенозом почечной артерии. Инсульт, преходящая ишемическая атака и внезапная слепота также могут быть вызваны тромбозом церебральных артерий [10]. Узловатая эритема считается наиболее частым поражением кожи при АТ у жителей европеоидной расы.

Хотя вовлечение аорты и ее основных ветвей является частью определения артериита Такаясу, следует отметить, что это поражение не однородно у всех пациентов с АТ. Скорее всего, существуют разные типы поражения, и первоначальные клинические данные

могут отличаться в зависимости от местоположения и степени поражения сосудов. Наиболее широко используемая классификация заболевания основана на традиционных ангиографических данных, которые были сообщены на Международной конференции по артерииту Такаясу в 1994 году. Согласно этой классификации, существует шесть различных типов вовлечения сосудов в АТ [12]:

- Тип I затрагивает ветви дуги аорты;
- Тип IIa включает восходящую аорту, дугу аорты и ветви дуги аорты;
- Тип IIb включает грудную нисходящую аорту с вовлечением типа IIa;
- Тип III включает грудную нисходящую аорту, брюшную аорту и/или почечные артерии;
- Тип IV включает брюшную аорту и/или почечные артерии;
- Тип V – это комбинация Типа IIb и Типа IV.

Диагностические критерии

В настоящее время не существует общепринятых диагностических критериев системных васкулитов, включая артериит Такаясу. Наиболее широко используемыми критериями классификации васкулитов являются критерии Американского колледжа ревматологов (ACR), которые были определены в 1990 г. [13]. Критерии ACR для АТ включают: возраст дебюта до 40 лет; хромоту; снижение пульса на плечевой артерии; разница систолического давления между двумя конечностями более 10 мм рт. шум над подключичной артерией или аортой; ангиографические свидетельства сужения или окклюзии аорты, ее первичных ветвей или крупных артерий в проксимальных отделах верхних или нижних конечностей.

Наличие трех из шести критериев необходимо для дифференциации АТ от других системных васкулитов. Существует также другой набор диагностических критериев [14] для АТ, предложенный Японским исследовательским комитетом по синдромам васкулита, который включает: ангиографические доказательства сужения или окклюзии аорты, ее первичных ветвей или крупных артерий в проксимальном верхнем отделе или нижних конечностей с помощью цифровой субтракционной ангиографии, КТ или МРТ; ранний возраст начала заболевания; наличие маркеров воспаления; исключение пациентов с атеросклерозом, воспалительной аневризмой брюшной аорты, сосудистым синдромом Бехчета, сифилитическим аортитом, гигантоклеточным артериитом (ГКА), врожденными сосудистыми аномалиями и микотической аневризмой.

Генетика

Хотя этиология артериита Такаясу до сих пор неизвестна, генетические факторы явно вносят вклад в патогенез [15]. Значительный прогресс в понимании

патогенеза АТ был достигнут в двух общегеномных ассоциативных исследованиях, проведенными в Турции, США и Японии. Они продемонстрировали роль HLA-B*52 и ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма с IL-12B (интерлейкин 12B) и FCGR2A/3A (рецептор к иммуноглобулину G) [16, 17]. Интересно, что также доказано, что IL-12B является общим генетическим компонентом между гигантоклеточным артериитом и АТ [18, 19]. В недавнем более крупном исследовании GWAS (полногеномный поиск ассоциаций) были выявлены новые локусы генетической восприимчивости для АТ с общегеномным уровнем значимости в гене IL6 и межгенный локус на хромосоме 21q22. Локус генетической восприимчивости в RPS9/LILRB3 находится внутри кластера генов рецепторного комплекса лейкоцитов на хромосоме 19q13.4, и вариант риска заболевания в этом локусе коррелирует со сниженной экспрессией нескольких генов, включая ген LILRB3 (лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор подсемейства В член 3) ингибирующего лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора. Кроме того, в этом исследовании также были показаны другие гены предрасположенности-кандидата с предполагаемыми уровнями ассоциации с АТ, включая PCSK5, LILRA3, PPM1G / NRBP1 и PTK2B. В крупнейшем генетическом исследовании различных васкулитов, поражающих большие и средние типы сосудов, самый сильный сигнал ассоциации соответствовал межгенному полиморфизму, расположенному между HLA-DQB1 и HLA-DQA2. Этот однонуклеотидный полиморфизм находится в умеренном неравновесном сцеплении с ассоциациями специфических для заболевания человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) II класса и различными типами васкулитов. За пределами области HLA ген KDM4C был идентифицирован как общий локус риска васкулитов. Этот ген кодирует гистоновую деметилазу, участвующую в эпигенетическом контроле экспрессии генов [20].

Иммуннопатогенез

Считается, что помимо генетических факторов, инфекционные агенты также вносят вклад в патогенез АТ. Какими бы ни были точные триггерные факторы, в ответ на них запускается клеточно-опосредованный иммунный ответ, о чем также свидетельствуют гистологические данные, показывающие инфильтрацию воспалительными клетками и некроз стенок артериальных сосудов [21]. Сосудистое воспаление при артериите Такаясу возможно, происходит в сосудах сосудов, за ним следует инфильтрация воспалительными клетками с выработкой воспалительных цитокинов и цитокинов Th1-типа, таких как фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерферон (IFN)- γ , интерлейкин (IL)-12 и IL-18, что приводит

к образованию гранулем [22]. Клетки Th17, индуцированные IL-6 и IL-23, возможно, также вносят свой вклад в сосудистые поражения за счет рекрутирования инфильтрирующих нейтрофилов [23]. Связанные с IL-12/IFN- γ пути Th1 и IL-6-IL-17 и IL-23-зависимые пути Th17 более четко определены при гигантоклеточном артериите, схожем васкулите крупных сосудов. В недавних исследованиях увеличение агрегации В-клеток также показано в адвентиции аорты у пациентов с АТ, что дает предпосылки для возможности успешного использования терапии, основанной на «угнетении» В-клеток [24]. В поисках лучших биомаркеров для оценки заболевания в различных исследованиях определялись сывороточные концентрации IL-6, IL-8, IL-12 и IL-18, и некоторые из них, по-видимому, коррелируют с активностью заболевания [25]. Было высказано предположение, что матриксная металлопротеиназа-9 и пентраксин3 (PTX-3) связаны с активным заболеванием при АТ; однако эти данные требуют подтверждающих исследований [26]. IL-6 представляет собой провоспалительный цитокин, синтезируемый в основном активированными моноцитами, макрофагами и Т-клетками, и играет важную роль в пути Th17. Было показано, что уровни IL-6 в сыворотке крови у активных пациентов с ГКА и АТ повышаются, что коррелирует с активностью заболевания [27]. Блокада рецептора IL-6 также представляется наиболее многообещающим и перспективным вариантом лечения васкулитов крупных сосудов. IL-23 является членом семейства IL-12, которое важно для генерации и поддержания клеток Th17. IL-23 был связан с генерацией особенно провоспалительной субпопуляции Th17, которая экспрессирует как IL-17, так и IFN- γ . Уровни IL-23 в сыворотке крови у пациентов с АТ были аналогичны здоровым пациентам, но оставались высокими при неактивном заболевании, что позволяет предположить роль данного интерлейкина как предиктора рецидива заболевания, аналогично наблюдениям при гигантоклеточном артериите [26,28]. Сообщалось также, что антиэндотелиальные клеточные антитела и мишень рапамицина (mTOR) млекопитающих способствуют воспалению сосудов при артериите Такаясу. У пациентов с АТ были обнаружены более высокие уровни сывороточных антител к эндотелиальным клеткам по сравнению с контрольной группой. Также была показана активация как mTORC1, так и mTORC2 в эндотелиальных клетках пациентов с АТ [29].

Системное воспаление в сравнении с воспалением сосудистой стенки

Системный воспалительный ответ не всегда показывает положительную корреляцию с воспалительной активностью в стенке сосуда. Следовательно, артериит Такаясу может быть активным, несмотря на

нормальную скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровни СРБ в сыворотке, и наоборот. У пациентов с явной клинической и лабораторной ремиссией образцы стенки артерий могут показать гистологические признаки васкулита [30]. Недавно было показано, что существуют явные расхождения между этими двумя типами воспаления, включая структуру цитокинов и даже реакцию на лечение. Хотя никаких определенных границ не существует, можно предположить, что путь IL-6/Th17/IL-17 в первую очередь вызывает системное воспаление, в то время как путь IL-12/Th1/IFN- γ доминирует в воспалении сосудистой стенки не только в АТ, но и в случае ГКА [22, 31].

Лечение кортикостероидами (ГКС) и иммунодепрессантами (ИД) первоначально подавляет системное воспаление, в то время как для подавления сосудистого воспаления требуется более длительная продолжительность лечения. Следовательно, оценка только системного воспаления может ввести в заблуждение. Воспаление сосудистой стенки в настоящее время оценивается с помощью дорогостоящих методов визуализации, которые не подходят для повторного использования. Хотя РТХ-3 превосходит СОЭ и СРБ, нам нужны более надежные биомаркеры для отражения воспаления сосудистой стенки у пациентов с АТ [22].

Аспекты беременности

Беременность при АТ становится серьезной проблемой по нескольким причинам: сможет ли пациентка забеременеть после постановки диагноза, является одним из наиболее часто задаваемых вопросов пациенток и их семей; артериит Такаясу может обостриться в любое время во время или после беременности; неконтролируемая гипертензия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность и почечная недостаточность могут привести к сопутствующей патологии и смертности матери; часто сообщается о преэклампсии и внутриутробной смерти; медицинское ведение во время беременности антигипертензивными средствами или иммунодепрессантами/кортикостероидами является сложной задачей, и последующее наблюдение в этот период требует сотрудничества с экспертами в области перинатологии.

Недавно в разных странах изучались акушерские осложнения и исходы для матери и плода у пациентов с АТ [32, 33]. Французское общенациональное исследование, в котором участвовали 52 пациентки, сравнило 142 беременности, произошедшие до постановки диагноза, с 98 беременностями, возникшими одновременно с постановкой диагноза или после него [32]. Они обнаружили, что беременность после постановки диагноза в 13 раз увеличивает риск акушерских осложнений. Осложнения со стороны матери встречались в 39% беременностей и в основном

были связаны с артериальной гипертензией (впервые возникшей или ухудшающейся). Второе исследование, проведенное в Бразилии, включало 89 пациентов (предварительный диагноз 118 беременностей; постдиагностика 38 беременностей) и 89 здоровых пациентов контрольной группы (181 беременность) [33]. Авторы обнаружили, что даже до постановки диагноза заболевания у пациентов с артериитом Такаясу чаще наблюдались осложнения со стороны матери и плода. По сравнению с группой контроля наблюдались более высокие показатели гипертензии, низкая рождаемость и повышенная перинатальная смертность.

Сопутствующие заболевания

Несколько историй болезни и серии исследований предполагают, что АТ может сосуществовать с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), таким как болезнь Крона и язвенный колит [34, 35]. По оценкам, распространенность ВЗК составляет около 6% среди пациентов с артериитом Такаясу, что значительно превышает среднюю популяционную распространенность этих заболеваний. Пациенты, страдающие обоими заболеваниями, имеют некоторые общие характеристики: диагноз ВЗК обычно предшествует артерииту Такаясу; в клинической картине преобладают конституциональные симптомы, сосудистые признаки и симптомы; цитоплазматические антитела против нейтрофилов или антитела против *Saccharomyces cerevisiae* не помогают в диагностике ВЗК; у пациентов с комбинацией, как правило, развивается артериит Такаясу в более молодом возрасте, чем у пациентов без обоих заболеваний.

Следует отметить, что заболевания имеют сходную гранулематозную гистопатологию. Исследования показали, что несколько общих генетических детерминант могут играть роль в патогенезе. Пациенты с артериитом Такаясу с язвенным колитом с большей вероятностью несут HLA B52:01 по сравнению с пациентами без маркеров предрасположенности к язвенному колиту, не относящихся к HLA [34].

Визуализация

Хотя надежных клинических признаков или лабораторных параметров нет, а биопсия ткани не всегда доступна, методы визуализации являются наиболее важными диагностическими инструментами, используемыми в диагностике. Традиционная ангиография раньше была золотым стандартом, в настоящее время она часто заменяется компьютерной томографией или магнитно-резонансной (МР) ангиографией в повседневной практике [36]. Это может быть полезно после принятия хирургического решения или во время сосудистого вмешательства. И компьютерная томография, и МР-ангиография выявляют стеноз сосудов, окклюзии и аневризмы и эффективно используются

в дифференциальной диагностике и во время наблюдения [36]. Позитронно-эмиссионная томография с флуорезоксиглюкозой совместно с компьютерной томографией (FDG-PET/CT) возникла как новый диагностический инструмент, поскольку она показывает воспаление сосудов еще до каких-либо структурных изменений. Она может показать все сосудистое дерево всего за одно сканирование, безопасна для пациентов с хронической почечной недостаточностью и в сочетании с компьютерной томографией может дать информацию о сосудистых воспалительных поражениях с приемлемой чувствительностью и специфичностью [37]. Ультрасонография – чувствительный инструмент для определения утолщения артериальной стенки, однако он может быть полезен только на сонных или бедренных артериях и в проксимальных отделах подключичных артерий у пациентов с низким процентом жира. Было показано, что ультразвуковое исследование с контрастным усилением (CEUS) сонных артерий у пациентов с артериитом Такаясу может продемонстрировать неоваскуляризацию, которая может рассматриваться как потенциальный маркер активности заболевания. Совсем недавно группа Сальварани сравнила сканирование FDG-PET/CT с CEUS у пациентов с артериитом Такаясу [38]. Они обнаружили, что степень васкуляризации CEUS сонной артерии значительно коррелирует с поглощением ФДГ в сосудах, и предположили, что CEUS может быть полезен в качестве неинвазивного метода выявления активного воспаления сосудов.

Дигитальная субтракционная ангиография (DSA) – полезный метод визуализации не только для диагностики, но и для оценки степени и локализации сосудистого поражения при АТ. DSA может обнаруживать артериальные стенозы, окклюзии и аневризмы в сосудах большого и среднего размера. Однако DSA визуализирует только просвет сосуда, не давая никакой информации о стенке сосуда. DSA может пропускать незначительные неокклюзионные поражения, а также не имеет адекватного разрешения для мелких сосудов. Кроме того, это инвазивный метод, вызывающий воздействие контрастных веществ и радиоактивность. Следует отметить, что DSA больше не является золотым стандартом диагностики АТ [39].

В настоящее время многие врачи предпочитают использовать магнитно-резонансную ангиографию (МРА) или компьютерную томографическую ангиографию (КТА) для установления диагноза артериита Такаясу. МРА и КТА полезны для оценки аорты и ее первичных ветвей. КТА может дать отличную анатомическую характеристику структурных изменений аорты, но не может выявить раннюю активность заболевания. МРА в свою очередь может показать утолщение стенки сосуда, отек и усиление контрастности,

но было показано, что корреляция с клинической активностью или системным воспалением слабая, и имеет ограниченную роль для долгосрочного наблюдения [40].

С другой стороны, цветная доплеровская эхография (ЦДЭ) полезна для оценки височных, сонных, подмышечных и бедренных артерий, но не может отобразить грудную аорту, если не выполняется как чреспищеводное исследование. Подобно МРА и КТА, ЦДЭ может не только визуализировать изменения просвета, стенозы и аневризмы крупных артерий; она также может обнаруживать характерные однородно утолщенные стенки сосудов, а также воспаление и отек стенок, которые являются ранними воспалительными признаками. ЦДЭ также обеспечивает лучшее разрешение, чем МРА и КТА. При МРА и ЦДЭ риск радиационного облучения отсутствует. К недостаткам МРА относятся переоценка окклюзии сосудов и невозможность визуализировать мелкие ответвленные сосуды и кальцификаты сосудов [41].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-FDG-ПЭТ) – это неинвазивный метод визуализации, который измеряет 18F-FDG, который накапливается в гиперметаболически активированных воспалительных клетках, инфильтрирующих сосуды. С другой стороны, 18F-FDG ПЭТ/КТ объединяет функциональную информацию из ПЭТ и анатомическую информацию из КТ. 18-ФДГ-ПЭТ – самый чувствительный тест на раннее воспаление сосудов. Следовательно, как раннее сосудистое воспаление, так и его расположение в аорте и ее ветвях можно обнаружить с помощью ПЭТ-КТ на первых двух этапах заболевания, что может помочь в ранней диагностике АТ. Однако сосудистое поглощение при ПЭТ неспецифично для васкулита, и различие атеросклеротических и васкулитных поражений может оказаться сложной задачей. Мета-анализ шести исследований с 18-ФДГ-ПЭТ показал его чувствительность 70,1 % и специфичность 77,2 % при умеренной диагностической ценности. Таким образом, МРА, КТА, ЦДЭ или, в отдельных случаях, 18F-FDG ПЭТ/КТ могут быть полезны в ранней диагностике АТ до сужения просвета сосуда, в случае DSA это невозможно [42].

Лечение

Для оптимального лечения артериита Такаясу необходимо знать характер и степень поражения артерий, а также текущую активность заболевания. Просвещение пациентов, сотрудничество между врачом и пациентом и поддерживающие меры также не должны игнорироваться. Хотя цель лечения заключается в подавлении как сосудистого, так и системного воспаления с помощью медикаментозного лечения, эндоваскулярные вмешательства и/или хирургические

процедуры также могут быть опробованы в отдельных случаях с критическим артериальным стенозом. Однако, как правило, таких вмешательств следует избегать во время активной фазы заболевания, и их следует пробовать только после подавления сосудистого воспаления с помощью соответствующего лечения. Глюкокортикостероиды (ГКС) почти всегда являются начальным лечением, а препараты второй линии, такие как метотрексат, азатиоприн, микофенола мофетил и лефлуномид, обычно используются отдельно или в комбинации для облегчения постепенного снижения дозы ГКС. Из-за хорошо известных потенциальных побочных эффектов, включая токсичность для гонад, циклофосфамид предназначен для лечения только тяжелых осложнений заболевания. Для пациентов, резистентных к этим агентам, то есть для пациентов с рефрактерным заболеванием, могут быть добавлены биологические агенты, включая ингибиторы ФНО, ТЦЗ, ритуксимаб и абатацепт [43].

При наличии активного заболевания стандартным начальным лечением ГКС являются высокие дозы (1 мг/кг в день) преднизолона или его эквивалентов. Обычно две трети общей суточной дозы вводятся рано утром, а остальная часть дозы – вечером после еды. Реакция на высокие дозы ГКС обычно благоприятна, но при постепенном снижении дозы могут возникать рецидивы. Кроме того, не стоит забывать об отрицательных последствиях длительного лечения ГКС. Поэтому многие врачи склонны начинать иммунодепрессанты вместе с начальным лечением ГКС или при постепенном снижении дозы ГКС [44].

Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО). Учитывая, что сосудистое воспаление при артериите Такаэсу является гранулематозным, а экспрессия ФНО- α в сосудах является обильной, агенты ФНО являются первыми биологическими агентами, испытанными для лечения АТ. В отличие от гигантоклеточного артериита, было обнаружено, что агенты ФНО эффективны при АТ, что сообщалось в многочисленных ретроспективных обсервационных исследованиях [45]. Анализ 120 пациентов с рефрактерным АТ, получавших агенты ФНО, показал, что инфликсимаб был наиболее часто используемым агентом (80 %), в то время как остальные пациенты использовали либо этанерцепт, либо адалимумаб [46]. Общий ответ составил 80 %, и доза ГКС могла быть уменьшена или отменена более чем у 40 % пациентов. Однако рецидивы произошли у 37 % пациентов, и почти 50 % пациентов с рецидивом потребовали либо увеличения дозы или частоты введения препарата, либо были переведены на другой агент ФНО. В другом исследовании ретроспективно проанализированы данные 49 пациентов с АТ, которые использовали различные биологические агенты из разных центров со средней

продолжительностью лечения 16 месяцев (2-85 месяцев). Среди этих пациентов 35 получали биопрепараты ФНО. В то время как 32 пациента получали агенты ФНО в качестве лечения второй линии после резистентности к обычным иммунодепрессантам, три пациента получали эти агенты в качестве лечения первой линии. Полные ответы наблюдались у 35 %, 61 % и 74 % пациентов через 3, 6 и 12 месяцев соответственно для каждого препарата. У 91 % пациентов за три года рецидива не наблюдалось. Однако во время наблюдения хотя бы один переход на другой биологический агент был выполнен у 40 % пациентов. Таким образом, результаты наблюдательных исследований подтверждают, что агенты ФНО могут быть полезными при рефрактерном артериите Такаэсу. [47]

Тоцилизумаб (ТЦЗ). Учитывая, что IL-6 играет решающую роль в патогенезе АТ, ТЦЗ, который является ингибитором рецептора IL-6, также может быть многообещающим агентом для лечения артериита Такаэсу [48]. Клиническая эффективность ТЦЗ при данном заболевании впервые была описана Nishimoto et al. в 2008 г. После этого первоначального сообщения во многих исследованиях сообщалось о положительных эффектах ТЦЗ у пациентов с АТ, имеющих рецидивирующее и рефрактерное течение заболевания. Большинство пациентов, о которых сообщалось, лечили дозой ТЦЗ 8 мг/кг каждые 4 недели, в то время как меньшая часть пациентов получала 4 мг/кг каждые 4 недели или 8 мг/кг каждые 3 недели. Также сообщалось, что ТЦЗ является относительно безопасным стероидсберегающим средством. ТЦЗ также может быть эффективным средством спасения для пациентов с ТАК, резистентных к агентам ФНО. Mekinian et al. сообщили о 14 пациентах ТАК, которые получали ТЦЗ, 11 из которых получали его в качестве лечения второй линии после резистентности к стандартной иммуносупрессивной терапии. Остальные три пациента получали ТЦЗ в качестве лечения первой линии. В целом, лечение ТЦЗ было эффективным при АТ, при этом более 80 % пациентов имели клинический и лабораторный ответ в течение 3 месяцев. К сожалению, у некоторых из этих пациентов во время лечения случился рецидив. Как сообщает Goel et al., хотя все 10 пациентов с АТ, резистентным к ГКС и препаратам второй линии, и достигли ремиссии после четвертой инфузии ТЦЗ, у трех пациентов (30 %) к шестой инфузии произошел рецидив как клинически, так и рентгенологически. Что еще более важно, рентгенологическое ухудшение произошло, несмотря на нормализацию проявлений острой фазы. Об этом наблюдении скрытого прогрессирования заболевания со стороны сосудов, несмотря на подавление системного воспаления с помощью ТЦЗ, также сообщалось в других исследованиях. Следовательно, при оценке клинического ответа во время лечения

ТЦЗ, очевидно, необходимы тщательный мониторинг с регулярной клинической оценкой и серийной визуализацией. Даже если некоторые пациенты с АТ хорошо реагируют на лечение ТЦЗ, рецидив часто наблюдается через 2-6 месяцев после отмены ТЦЗ. Недавно Nakaoka et al. сообщили о результатах первого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ТЦЗ фазы 3, проведенного в Японии. В него вошли 36 пациентов с артериитом Такаясу, у которых рецидив произошел в течение предыдущих 12 недель, и наступила ремиссия при пероральном лечении ГКС. Эти пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для еженедельного введения ТЦЗ в дозе 162 мг или плацебо подкожно. Доза оральных ГКС снижалась на 10 % еженедельно с 4 недели до 0,1 мг/кг в день, пока у 19 пациентов не случился рецидив. Первичной конечной точкой было время до рецидива АТ, определяемое как ≥ 2 из следующего: объективные системные симптомы, субъективные системные симптомы, повышенные уровни маркеров воспаления, сосудистые признаки и симптомы или ишемические симптомы. Набор по протоколу включал 16 пациентов, получавших ТЦЗ, и 17 пациентов, получавших плацебо. Хотя первичная конечная точка не была достигнута в этом исследовании, авторы пришли к выводу, что ТЦЗ превосходит плацебо по времени до рецидива ТАК без новых проблем для безопасности пациентов. Таким образом, хотя ТЦЗ, по-видимому, эффективен и относительно безопасен при рефрактерном АТ, информация о его применении у пациентов с впервые установленным диагнозом, не принимающих обычные иммунодепрессанты или терапию ФНО, ограничена [49].

В общем и целом, общая стратегия лечения пациентов с ТА может быть резюмирована следующим образом: первоначально глюкокортикоиды используются в обычной дозе 1 мг/кг/сут., и дозировка медленно снижается в зависимости от активности заболевания; затем иммуносупрессивные средства используются, когда произошла резистентность к глюкокортикоидам или рецидив во время снижения дозы глюкокортикоидов; терапия анти-ФНО может быть проведена при неэффективности других методов медикаментозного лечения.

Эндоваскулярные вмешательства и хирургия. На хронических стадиях ТАК, когда есть стойкие поражения, которые не могут быть устранены путем подавления воспаления медикаментозным лечением, могут быть предприняты эндоваскулярные вмешательства или хирургическое вмешательство. Если проблема заключается в тяжелой ишемии любого пораженного органа или конечности, например, гипертонии, вызванной тяжелым стенозом почечной

артерии, цереброваскулярной ишемией, ишемией коронарной артерии или хромотой конечностей, реваскуляризация хирургическим путем или эндоваскулярными вмешательствами, включая баллонную ангиопластику, стентирование может оказаться полезной. Как правило, эндоваскулярные вмешательства и хирургическое вмешательство не следует проводить во время активного заболевания. Другими словами, такие процедуры следует попробовать после подавления системного и сосудистого воспаления, как уже говорилось ранее [50]. Вероятность успеха и исход эндоваскулярных вмешательств, очевидно, зависят от локализации, длины и стадии стеноза артерии. Если имеется стеноз длинного сегмента с обширным периартериальным фиброзом или окклюзией, хирургическое шунтирование пораженного сегмента является процедурой выбора и явно дает лучшие результаты по сравнению с эндоваскулярными вмешательствами. Сообщалось о превосходстве реконструкции артериального шунтирования, особенно для нижних конечностей и почечных артерий.

Выполнение операции во время активной фазы ТА приводило к увеличению вероятности отторжения трансплантата и прогрессированию симптоматического заболевания в других местах [51]. Критериями для хирургического вмешательства являются: артериальная гипертензия, вызванная тяжелым стенозом почечной артерии, конечности, хромота, прогрессирующее расширение аневризмы, которые подвержены диссекции и разрыву, цереброваскулярной ишемии или критического стеноза трех и более сосудов головного мозга, коронарных артерий, ишемия, умеренной и тяжелой аортальной регургитации, и тяжелая коарктация аорты [52]. Другими словами, пациенты, у которых было состояние клинического прогрессирования и серьезные осложнения, и, следовательно, с плохим прогнозом, должны быть рассмотрены для хирургической терапии [53].

Кроме того, хирургическое вмешательство могло не только уменьшить осложнения, вызванные ТА, но и увеличить долгосрочную выживаемость пациентов. Долгосрочные эффекты реваскуляризации были лучше, чем ангиопластика. Однако это также сопровождалось большим количеством осложнений. Наблюдалось, что аневризма анастомоза была обычным осложнением после операции при ТА с совокупной частотой 13,8 % в течение 20 лет, что делает необходимым регулярное наблюдение за методами визуализации для мониторинга этого осложнения [54, 55].

Литература / References

1. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;(41):103-106.

2. Mason JC. Takayasu arteritis – advances in diagnosis and management. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010; (6):406.
3. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, Langford CA, Monach PA, Seo P, Warrington K, Ytterberg S, Hoffman G, Merkel P. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;(71):1329-1334.
4. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, Benseler SM. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;(49):1806-1814.
5. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, incidence and disease characteristics of Takayasu Arteritis differ by ethnic background; data from a large, population based cohort resident in Southern Norway. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2017; 69 (2): 278-285.
6. Mohammad AJ, Mandl T. Takayasu arteritis in southern Sweden. *The Journal of Rheumatology*. 2015; (42):853–858.
7. Lim AY, Lee GY, Jang SY, Gwag HB, Choi SH, Jeon ES, Cha HS, Sung K, Kim YW, Kim SM, Choe YH, Kim DK. Gender differences in clinical and angiographic findings of patients with Takayasu arteritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;33(Suppl 89):132-7.
8. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, Ozer H, Seyahi E, Akar S, Onen F, Cefle A, Aydin S, Yilmaz N, Onat A, Cobankara V, Tunc E, Ozturk M, Fresko I, Karaaslan Y, Akkok N, Yucel A, Kiraz S, Keser G, Inanc M, Direskeneli H. Takayasu's arteritis in Turkey – clinical and angiographic features of 248 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2009;(27):59-64.
9. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, Langford CA, Maksimowicz-McKinnon K, Monach PA, Seo P, Specks U, Ytterberg S, Merkel P. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *The Journal of Rheumatology*. 2013;(40):1905-1912.
10. de Souza AWS, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *Journal of Autoimmunity*. 2014;(48):79-83.
11. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *La Presse Médicale*. 2017;(46):e179-e187.
12. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydin SZ, Alibaz-Oner F, Kamali S, Inanc M, Carette S, Hoffman G, Akar S, Onen F, Akkoc N, Khalidi N, Koenig C, Karadag O, Kiraz S, Langford C, McAlear C, Ozbalkan Z, Ates A, Karaaslan Y, Maksimowicz-McKinnon K, Monach P, Ozer H, Seyahi E, Fresko I, Cefle A, Seo P, Warrington K, Ozturk M, Ytterberg S, Cobankara V, Onat A, Guthridge J, James J, Tunc E, Dezugun N, Bicakcigil M, Yentur S, Merkel P, Direskeneli H, Sawalha A. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *American Journal of Human Genetics*. 2013;(93):298-305.
13. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *American Journal of Human Genetics*. 2013;(93):289-297.
14. Chen S, Wen X, Li J, Li Y, Li L, Tian X, Yuan H, Zhang F, Li Y. Association of FCGR2A/FCGR3A variant rs2099684 with Takayasu arteritis in the Han Chinese population. *Oncotarget*. 2017;(8):17239-17245.
15. Carmona FD, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, Castañeda S, Vaglio A, Direskeneli H, Merkel PA, Boiardi L, Salvarani C, Gonzalez-Gay M, Martin J, Sawalha A. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-ImmunoChip strategy. *Scientific Reports*. 2017;(7):43953.
16. Ortiz-Fernández L, Carmona FD, López-Mejías R, González-Escribano MF, Lyons PA, Morgan AW, Sawalha AH, Smith KG, González-Gay MA, Martín J. Cross-phenotype analysis of ImmunoChip data identifies KDM4C as a relevant locus for the development of systemic vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;(77):589-595.
17. Mirault T, Guillet H, Messas E. Immune response in Takayasu arteritis. *La Presse Médicale* 2017;(46): e189-e196.
18. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;(57):784-790.
19. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois A, Domont F, Savey L, Terrier B, Geri G, Rosenzweig M, Klatzmann D, Fourret P, Cluzel P, Chiche L, Gaudric J, Koskas F, Cacoub P. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;(67):1353-1360.
20. Pazzola G, Muratore F, Pipitone N, Crescentini F, Cacoub P, Boiardi L, Spaggiari L, Comarmond C, Croci S, Saadoun D, Salvarani C. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57 (7): 1151-1155.
21. Alibaz-Oner F, Yentur S, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;(33):32-35.
22. Alibaz-Oner F, Aksu K, Yentur S, Keser G, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Plasma pentraxin-3

levels in patients with Takayasu's arteritis during routine follow-up. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016;(34):73-87.

23. Goel R, Kabeerdoss J, Ram B, Prakash JAJ, Babji S, Nair A, Jeyaseelan L, Jeyaseelan V, Mathew J, Balaji V, Joseph G, Danda D. Serum cytokine profile in Asian Indian patients with Takayasu arteritis and its association with disease activity. *The Open Rheumatology Journal*. 2017;(28):23-29.

24. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa S, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *The American Journal of Cardiology*. 2017;(70):278-285.

25. Hadjadj J, Canaud G, Mirault T, Samson M, Brunel P, Régent A, Goulvestre C, Witko-Sarsat V, Costedoat-Chalumeau N, Guillemin L. mTOR pathway is activated in endothelial cells from patients with Takayasu arteritis and is modulated by serum immunoglobulin G. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;(57):1011-1020.

26. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2003;(21):23-28.

27. O'Neill L, Ponte C, Sznajd J, Rodrigues AP, Seeliger B, Luqmani RA. Giant cell arteritis and Takayasu arteritis: Are they a different spectrum of the same disease? *Indian Journal of Rheumatology*. 2015;(10):11-21.

28. Comarmond C, Mirault T, Biard L, Nizard J, Lambert M, Wechsler, Hachulla E, Chiche L, Koskas F, Gaudric J, Cluzel P, Messas E, Resche-Rigon M, Piette J, Cacoub P, Saadoun D. Takayasu arteritis and pregnancy. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;(67):3262-3269.

29. Assad AP, da Silva TF, Bonfa E, Pereira RM. Maternal and neonatal outcomes in 89 patients with Takayasu arteritis (TA): comparison before and after the TA diagnosis. *The Journal of Rheumatology*. 2015;(42):1861-1864.

30. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;(67):2226-2232.

31. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, Barra L, Carette S, Cuthbertson, Hoffman G, Koenig C, Langford C, McAlear C, Moreland L, Monach P, Seo P, Specks U, Sreih A, Ytterberg S, Assche G, Merkel P, Pagnoux C. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: a study of 32 patients and systematic review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;(45):475-482.

32. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *La Presse médicale*. 2015;(44) (Pt 2):e259-e265.

33. Chrapko BE, Chrapko M, Nocun' A, Stefaniak B, Zubilewicz T, Drop A. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory and infectious vascular disease. *Nuclear medicine in Central and Eastern Europe*. 2016;(19):28-36.

34. Germano` G, Macchioni P, Possemato N, Boiardi L, Nicolini A, Casali M, Versari A, Pipitone N, Salvarani. Contrast-enhanced ultrasound of the carotid artery in patients with large vessel vasculitis: correlation with positron emission tomography findings. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2017; 69 (1): 143-149.

35. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: state of the art. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2016;(30):688-706.

36. Eshet Y, Pauzner R, Goitein O, Langevitz P, Eshed I, Hoffmann C, Konen E. The limited role of MRI in long-term follow-up of patients with Takayasu's arteritis. *Autoimmunity Reviews*. 2011;(11):132-136.

37. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 2013;(27):107-118.

38. Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013;(31):22-27.

39. Keser G, Aksu K. What is new in management of Takayasu arteritis? *La Presse Médicale*. 2017;(46): e229-e235.

40. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis and Rheumatology*. 2007;(56):1000-1009.

41. Kotter I, Henes J, Wagner A, Looock J, Gross W. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;(30):114-129.

42. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis and Rheumatology*. 1994;(37):578-582.

43. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *The Journal of Rheumatology*. 2003;(30):1793-1798.

44. Rodriguez-Hurtado F, Sabio J, Lucena J, Jiménez-Alonso J. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy. *European Journal of Medical Research*. 2002;(7):128-130.

45. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis and Rheumatology*. 2012;(64):1079-83.

46. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014;(26):7-15.

47. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Regon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, Sibilia J, Néel A, Cohen P, Messas E. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter retrospective study of 49 patients. *Circulation*. 2015;(132):1693-1700.

48. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, Archer A M, Conn D L, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Care and Research*. 2021;(73):1349-1365.

49. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, Pulsatelli L, Meliconi R, Boiardi L. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;(51):151-156.

50. Loricera J, Blanco R, Castaneda S, Humbría A, Ortego-Centeno N, Narváez J, Mata C, Melchor S, Aurrecoechea E, Calvo-Alen J, Lluch P, Moll C, Mínguez M, Herrero-Beaumont G, Bravo B, Rubio E, Freire M, Peiró E, González-Vela C, Rueda-Gotor J, Pina T, Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Ángel González-Gay M. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014;(32):79-89.

51. Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, Echeverri A-F, Mejía M, Bonilla-Abadía F, Tobón GJ. Efficacy and safety of antiinterleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2014;(20):125-129.

52. Tombetti E, Franchini S, Papa M, Sabbadini MG, Baldissera E. Treatment of refractory Takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center. *The Journal of Rheumatology*. 2013;(40):2047-2051.

53. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;(77):348-354.

54. Kim YW, Kim DI, Park YJ, Yang SS, Lee GY, Kim DK, Kim K, Sung K. Surgical bypass vs endovascular treatment for patients with supra-aortic arterial occlusive disease due to Takayasu arteritis. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;(55):693-700.

55. Ham SW, Kumar SR, Rowe VL, Weaver FA. Disease progression after initial surgical intervention for Takayasu arteritis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011; 54(5): 1345-1351.

Сведения об авторах

Суванов Бахтияр Сабитханович, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: 89969605642, e-mail: Bahtiyar.suvanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7520-8111>

Шалин Владислав Витальевич, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: 89176984935, e-mail: vladshalin190@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Вирясова Анастасия Алексеевна, студентка 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: 89297484632, e-mail: nastia.pankova2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3228-3880>

Теричев Александр Ефимович, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: 89876900742, e-mail: terichevae@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7738-8571>

Вирясов Данила Витальевич, студент 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: 89271741064, e-mail: danilaviryasov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1475-7445>

Бабушкин Илья Олегович, студент 5 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: 89170045613, e-mail: ilbabu1999@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0115-4218>

Уфаева Татьяна Витальевна, студентка 6 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: 89170762590, e-mail: Tufaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5982-1688>

Тюрина Ольга Александровна, студент 4 курса Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; адрес: Российская Федерация, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26, тел.: 89026662027, e-mail: Olga.tyurina.2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6699-9281>

Author information

Bakhtiyar S. Suvanov, 6th year student of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva; Address: 26, Ulyanov Str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: 89969605642; e-mail: Bahtiyar.suvanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7520-8111>

Vladislav V. Shalin, 6th year student of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva; Address: 26, Ulyanov Str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: 89176984935; e-mail: vladshalin190@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4361-8674>

Anastasia A. Viryasova, 6th year student of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva; Address: 26, Ulyanov Str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: 89297484632; e-mail: nastia.pankova2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3228-3880>

Alexander E. Terichev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva; Address: 26, Ulyanov Str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: 89876900742; e-mail: terichevae@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7738-8571>

Danila V. Viryasov, 6th year student of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva; Address: 26, Ulyanov Str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: 89271741064; e-mail: danilaviryasov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1475-7445>

Ilya O. Babushkin, 5th year student of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva; Address: 26, Ulyanov Str., Saransk, Russian Federation; Phone: 89170045613; e-mail: ilbabu1999@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0115-4218>

Tatyana V. Ufaeva, 6th year student of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva; Address: 26, Ulyanov Str., Saransk, Russian Federation; Phone: 89170762590; e-mail: Tufaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5982-1688>

Olga A. Tyurina, 4th year student of the Medical Institute of the National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva; Address: 26, Ulyanov Str., Saransk, Russian Federation 430032; Phone: 89026662027; e-mail: Olga.tyurina.2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6699-9281>

Дата поступления 24.10.2021

Дата рецензирования 20.12.2021

Принята к печати 21.12.2021

Received 24 October 2021

Revision Received 20 December 2021

Accepted 21 December 2021