

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Логина Варвара Евгеньевна

**Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов,
получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Моисеев Сергей Валентинович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Номенклатура васкулитов	12
1.2 Этиология и патогенез	15
1.3 Клинические проявления.....	16
1.4 Лабораторная диагностика	20
1.5 Инструментальная диагностика.....	22
1.6 Классификационные критерии	25
1.7 Основные подходы к лечению артериита Такаясу	31
1.8 Неиммуносупрессивная терапия	33
1.9 Хирургическое лечение	35
1.10 Распространенность и факторы риска сердечно-сосудистых событий.....	36
1.11 Распространенность и факторы риска хронической болезни почек.....	38
1.12 Смертность и факторы риска неблагоприятного прогноза	39
1.13 Оценка качества жизни.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	44
2.1 Дизайн исследования	44
2.2 Этическая сторона исследования	44
2.3 Сбор данных	45
2.4 Оценка лабораторных и инструментальных показателей.....	45
2.5 Оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов.....	46
2.6 Оценка качества жизни.....	47
2.7 Оценка распространенности и факторов риска сердечно-сосудистых событий и хронической болезни почек.....	49
2.8 Статистическая обработка результатов	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1 Клинико-лабораторные проявления у пациентов с артериитом Такаясу	51

3.2 Распространенность и факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериитом Такаясу.....	57
3.3 Распространенность и факторы риска хронической болезни почек у пациентов с артериитом Такаясу.....	65
3.4 Оценка качества жизни у пациентов с артериитом Такаясу	69
3.5 Сравнительная оценка эффективности и безопасности разных классов генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с артериитом Такаясу.....	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериит Такаясу (АТ) – системный васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением аорты и ее основных ветвей и обычно развивающийся у женщин моложе 50 лет [34]. Хронический воспалительный процесс при АТ приводит к утолщению стенки, стенозу, аневризме сосудов, в отсутствие своевременного лечения – к окклюзии артерий [129]. Клинические проявления заболевания разнообразны и зависят от типа и степени пораженных сосудов [124]. Основная причина летального исхода и утраты трудоспособности пациентов с АТ – сердечно-сосудистые события (ССС) [130]. Лабораторные признаки заболевания неспецифичны, в то же время инструментальные методы обследования (магнитно-резонансная ангиография (МРА), позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с 18F-ФД), компьютерная томографическая ангиография (КТА) или ультразвуковая доплерография (УЗДГ)) позволяют провести дифференциальную диагностику и определить степень поражения отдельных сосудов [36].

Терапия первой линии обычно включает в себя глюкокортикостероиды (ГКС), но примерно у половины всех пациентов с АТ наблюдаются рефрактерный вариант заболевания, в связи с чем для достижения ремиссии может потребоваться добавление базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [224, 153].

В нескольких исследованиях сообщалось об эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ингибиторы ФНО- α (иФНО- α) – цертолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб – и ингибиторы пути ИЛ-6 (иИЛ-6) – тоцилизумаб – при АТ, резистентном к другим иммуносупрессивным методам лечения [54, 83].

За последнее десятилетие в России не проводились длительные исследования для оценки долгосрочного прогноза заболевания и факторов риска развития СССР, хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с АТ, неблагоприятных исходов

заболевания в целом. До настоящего времени не проводилась комплексная оценка качества жизни, динамики накопления необратимых повреждений органов-мишеней в этой популяции. В связи с этим представляется оправданным проведение ретроспективного наблюдательного исследования на российской популяции пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2021 года в качестве преимущественного ГИБП при рефрактерном АТ рекомендованы иФНО- α , ряд исследований последних лет продемонстрировал сопоставимую эффективность и безопасность иФНО- α и иИЛ-6 [54, 36, 86]. В единственном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), оценивающем эффективность тоцилизумаба, не было обнаружено различия во времени до наступления рецидива по сравнению с плацебо [84].

Факторы, ассоциированные с развитием ССС у пациентов с АТ, оценивали ранее, однако результаты исследований демонстрируют существенные различия как в перечне выявленных факторов, так и в характеристиках пациентов с ССС по сравнению с пациентами без ССС [10, 115, 71]. Кроме того, наблюдаются различия в распределении ССС по мере прогрессирования заболевания [115].

В исследованиях Sun Y и соавт., Hong S и соавт., Baldwin C и соавт. изучались факторы, связанные с почечными исходами [136, 137, 60]. Тем не менее, до сих пор отсутствует общепринятое понимание степени влияния различных факторов риска (традиционных и специфических для АТ) на функцию почек.

Garen T и соавт., Nakaoka Y и соавт. зарегистрировали сниженные показатели качества жизни у пациентов с АТ по шкале SF-36 [140, 135]. В некоторых исследованиях выявлена связь активности заболевания с показателями SF-36, преимущественно с доменами, отражающими психологическое благополучие пациентов [135, 151]. Оценка качества жизни по шкале EQ-5D (European Quality of

Life 5 Dimensions questionnaire) ограничена двумя исследованиями. Chen Z и соавт., Chen B и соавт. показали улучшение качества жизни у пациентов с АТ после проведения реваскуляризации [89, 217].

Цель и задачи исследования

Оптимизировать подходы к лечению пациентов с АТ, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию, на основе анализа вариантов течения и отдаленных исходов заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить спектр клиничко-лабораторных проявлений АТ и частоту поражения различных сосудов.
2. Определить частоту ССС и основные факторы, ассоциированные с их развитием, у пациентов с АТ.
3. Определить частоту ХБП и факторы, связанные со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), у пациентов с АТ.
4. Оценить качество жизни с помощью опросников SF-36 и EQ-5D-5L у пациентов с АТ.
5. Сравнить эффективность терапии ингибиторами ФНО- α и ингибиторами ИЛ-6 в отношении контроля активности и достижения стероид-сберегающего эффекта у пациентов с АТ.

Научная новизна

На большой группе пациентов с АТ в российской популяции проведен анализ клиничко-лабораторной картины и инструментальных исследований, частоты возникновения инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), ХБП. Показано, что риск возникновения инсульта и ИМ выше у мужчин, в то время как традиционные факторы риска и прием ГИБП не ассоциированы с развитием ССС. Единственным

фактором, значимо связанным с величиной СКФ к концу периода наблюдения, является возраст.

При оценке качества жизни с помощью опросников SF-36 и EQ-5D-5L основные параметры не были снижены у пациентов с АТ, однако при более подробном анализе уровней EQ-5D-5L выявлено изменение отдельных показателей, что может указывать на необходимость применения дополнительных методов исследования, специализированных опросников для пациентов данной группы.

Продемонстрирована высокая эффективность ГИБП у пациентов с рефрактерным АТ. При этом частота достижения ремиссии оказалась значимо выше в группе пациентов, принимавших иИЛ-6, по сравнению с группой пациентов, получавших иФНО- α . ИФНО- α и иИЛ-6 оказали значимое стероид-сберегающее действие и обладали сопоставимым профилем безопасности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены ранние симптомы АТ (снижение пульса на сонной артерии или каротидинии, снижение пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях, разница артериального давления (АД) между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст., лихорадка), что имеет значение для ранней диагностики заболевания и начала терапии.

Проведена оценка частоты развития ССС и ХБП в когорте пациентов с АТ. Мужской пол оказался связан с повышенным риском ССС, в то время как влияние других традиционных факторов риска не было установлено. Значимо ассоциированным с СКФ к концу наблюдения оказался возраст, при этом связи между поражением почечных артерий, в том числе двусторонним, и снижением функции почек не выявлено.

Показана необходимость исключения АТ при дифференциальной диагностике у молодых пациентов с впервые выявленным ССС, поскольку АТ может быть причиной ССС в данной возрастной группе.

При применении стандартных опросников SF-36 и EQ-5D-5L качество жизни пациентов с АТ оказалось сопоставимо с данными популяционных исследований.

Проведен анализ эффективности и безопасности применения ГИБП у пациентов с рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии АТ, результаты которого продемонстрировали более высокую эффективность и ИЛ-6 по сравнению с иФНО- α при сопоставимом профиле безопасности, что позволяет оптимизировать терапию ГИБП.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование. На первом этапе исследования проводился поиск и анализ данных о частоте клиничко-лабораторных проявлений АТ, факторах, ассоциированных с развитием ССС, неблагоприятных почечных исходов, ухудшения качества жизни, смертности у пациентов с АТ, а также об эффективности и безопасности разных классов ГИБП у пациентов с АТ. Выделены наиболее перспективные факторы для последующего изучения. Проведено наблюдение 153 пациентов с АТ. На втором этапе исследования для подтверждения научной гипотезы о распространенности клинических и лабораторных проявлений, сравнения эффективности и безопасности разных классов ГИБП, а также о факторах, ассоциированных с развитием ССС, неблагоприятных почечных исходов, ухудшением качества жизни пациентов в этой группе, были собраны анамнестические, клиничко-лабораторные данные обследованных больных, данные о полученной терапии в стационаре, выполнена статистическая обработка материала.

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие на всех стадиях исследования: выбора направления и темы, разработки дизайна исследования. Автор принимала непосредственное участие в практической реализации задач, включая набор пациентов и формирование базы данных. Автор лично проводила статистическую обработку и анализ собранных данных, а также участвовала в обсуждении, формулировке выводов и ключевых положений, представляемых на защиту.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина дебюта АТ включает как общие неспецифические проявления (лихорадка, головная боль, головокружение), так и специфические симптомы (снижение пульса на сонной артерии или каротидинии, снижение пульса на периферических артериях, разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст.). Особенности заболевания у пациентов с началом АТ до 18 лет является более частое выявление лихорадки в дебюте и V ангиографического типа АТ.

2. У 26 (17%) пациентов с АТ наблюдались 30 инсультов и 3 ИМ, которые чаще развивались у мужчин и в половине случаев были зарегистрированы до постановки диагноза АТ и в первый год после установления диагноза. Традиционные факторы риска (АГ, СД, ИМТ) не ассоциированы у пациентов с АТ с развитием ССС, как и прием ГИБП.

3. Частота ХБП у пациентов с АТ составляет 22%, в том числе стойкого снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² – 7%, протеинурии – 1%. Установлена связь величины СКФ к концу наблюдения с возрастом пациентов в начале заболевания. Поражение почечных артерий, включая двустороннее, не ассоциировано с величиной СКФ.

4. Основные показатели качества жизни по опросникам SF-36 и EQ-5D-5L не снижены, однако при анализе отдельных доменов EQ-5D-5L выявлено снижение параметров качества жизни у пациентов с АТ.

5. Продемонстрирована высокая эффективность ГИБП в достижении ремиссии у пациентов с рефрактерным АТ. Наши данные показывают более высокую частоту достижения ремиссии при применении иИЛ-6, чем иФНО- α (90% против 64% соответственно, $p=0,010$). ИФНО- α и иИЛ-6 оказывают сопоставимое стероид-сберегающее действие. Профиль безопасности сопоставим в группах пациентов, принимающих иИЛ-6 и иФНО- α .

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно – пунктам 2, 4, 5 паспорта Внутренние болезни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных подтверждается применением комплексного методологического подхода к исследованию, репрезентативностью выборки (153 пациента), использованием современных статистических методов обработки данных в лицензионной программе IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, США).

Апробация работы состоялась 26 марта 2025 года на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского и Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева УКБ №3 Клинического центра федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из которых 2 научные статьи опубликованы в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 научная статья – в журнале, входящем в международную базу данных Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных научных конференций. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 6 рисунками. Список литературы включает 241 источник, в том числе 33 отечественных и 208 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Номенклатура васкулитов

Системные васкулиты представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся воспалением сосудистой стенки [19]. С развитием представлений о патогенезе васкулитов, определения и названия отдельных заболеваний этой группы пересматриваются. На согласительной конференции в Чапел-Хилле в 1994 году была предложена наиболее широко используемая классификация системных васкулитов, включающая определения основных форм этих заболеваний [144]. В основе классификации лежат морфологические характеристики самых распространенных системных васкулитов, с акцентом на диаметр преимущественно пораженных сосудов. За последние десятилетия система номенклатуры васкулитов эволюционировала, определения были обновлены в 2012 году на согласительной конференции в Чапел-Хилле [34]. В данной классификации сохранен анатомический принцип разделения патологий, также учтены особенности иммунных механизмов заболеваний и добавлены новые категории системных васкулитов.

Классификация системных васкулитов (Согласительная конференция в Чапел-Хилле, 2012 г.)[34].

Системные васкулиты

А) Васкулит крупных сосудов:

- Артериит Такаясу
- Гигантоклеточный артериит

Б) Васкулит средних сосудов:

- Узелковый полиартериит
- Болезнь Кавасаки

В) Васкулит мелких сосудов:

- Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами:

- 1) Микроскопический полиангиит
 - 2) Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
 - 3) Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс)
- Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов:
- 1) Заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков
 - 2) Криоглобулинемический васкулит
 - 3) IgA-васкулит (Шенлейна—Геноха)
 - 4) Гипокомплементемический уртикарный васкулит (антиC1q-васкулит)

Г) Вариабельный васкулит:

- Болезнь Бехчета
- Синдром Когана

Д) Васкулит единственного органа:

- Кожный лейкоцитокластический ангиит
- Кожный артериит
- Первичный васкулит центральной нервной системы
- Изолированный аортит
- Другие

Е) Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями:

- Люпус-васкулит
- Ревматоидный васкулит
- Васкулит, ассоциированный с саркоидозом
- Другие

Ж) Васкулит, ассоциированный с определенной этиологией:

- Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С
- Васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В
- Аортит, ассоциированный с сифилисом
- Лекарственный иммунокомплексный васкулит

- Лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит
- Паранеопластический васкулит
- Другие

На протяжении десятилетий разработка диагностических и классификационных критериев разных типов васкулитов представляла собой сложную задачу [194]. В 1990 году ACR были предложены классификационные критерии для нескольких типов системных васкулитов, критерии широко применялись и оказались весьма полезны для проведения исследований [202, 203, 204, 205, 206, 207]. При этом их использование ограничено в клинической практике, критерии ACR не являются диагностическими [172]. В связи со значительным развитием методов диагностики системных васкулитов возникла потребность в пересмотре существующих критериев.

В 2010 году ACR и Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR, The European Alliance of Associations for Rheumatology) инициировали масштабное международное наблюдательное исследование DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis) с целью разработки диагностических и классификационных критериев для ряда системных васкулитов. Для обеспечения большей актуальности новых критериев к участию были привлечены исследовательские центры и эксперты из разных стран, в том числе из России, представляющие различные медицинские специальности [31]. По результатам исследования в 2022 году были опубликованы классификационные критерии для васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), и для васкулитов крупных сосудов (гигантоклеточный артериит и артериит Такаясу) [39, 37, 38, 40, 41].

Обновленные критерии были разработаны по результатам проспективного контролируемого исследования, что принципиально отличает их от методологии классификации ACR 1990 года, однако классификационные критерии не предназначены для постановки диагноза васкулита, их использование в реальной клинической практике может увеличить вероятность диагностических ошибок.

1.2 Этиология и патогенез

Патофизиология АТ характеризуется сложным взаимодействием разных факторов: иммуноопосредованных процессов, сосудистого ремоделирования и генетических особенностей. АТ представляет из себя панартериит, при этом начальное воспаление локализуется вокруг *vasa vasorum* и в области соединения меди и адвентиции [234]. На ранней стадии заболевания наблюдаются активное воспаление и некроз, которые сопровождаются отеком и инфильтрацией мононуклеарных клеток, включая лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки. Также может наблюдаться гигантоклеточная гранулематозная реакция и фрагментация эластичных волокон. Эти патологические признаки указывают на наличие интенсивного воспалительного процесса, результатом которого является повреждение тканей в пораженных артериях [139, 234].

По мере прогрессирования заболевания развивается реактивный фиброз, наблюдается отложение основного вещества в интиме, наряду с образованием пристеночного тромба и неоваскуляризацией в месте соединения интимы и меди. Воспалительный процесс приводит к утолщению артериальной стенки и последующему развитию стеноза и окклюзии. В некоторых случаях при интенсивной воспалительной реакции разрушение гладкомышечных клеток в меди может привести к ослаблению стенки артерии, вследствие чего наблюдается расширение сосудов и формирование аневризмы. Следующий этап характеризуется формированием фиброза и рубцов в адвентиции. Структурные изменения артериальной стенки при АТ способствуют артериальному ремоделированию и повышению риска долгосрочных осложнений. [234].

Генетические исследования выявили несколько генетических локусов, связанных с АТ, включая гены, кодирующие человеческий лейкоцитарный антиген (HLA, Human Leukocyte Antigen) класса I и класса II, регуляторы иммунного ответа и провоспалительные цитокины. Было обнаружено, что аллель HLA-B52 связан с АТ у представителей разных этнических групп [175]. Дополнительные генетические локусы в регионе HLA и другие не-HLA локусы, такие как IL12B и

MLX, также связаны с восприимчивостью к АТ [229]. Другими ассоциированными генами являются иммунорегуляторные гены (например, локусы RPS9/LILRB3, LILRA3 и ИЛ38) и гены, кодирующие воспалительные цитокины [109, 107].

В патогенезе АТ играют роль как адаптивные, так и врожденные иммунные реакции. Воспалительные инфильтраты в пораженных АТ участках состоят из макрофагов, разнообразных лимфоидных клеток (CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, GD Т-клетки, естественные киллеры (NK) и В-клетки) и располагаются вблизи *vasa vasora* [69]. Точная мишень иммунного ответа при АТ пока не установлена, однако предполагается, что антигены локализуются в артериальной стенке, вызывая активацию и поддержание иммунного ответа в ее пределах [69, 221].

Артерии крупного и среднего размера обладают механизмами для ограничения иммуновоспалительных реакций. Установлено, что в основе развития и АТ лежат нарушения иммунной толерантности, обусловленные действием ряда различных механизмов [76, 145]. Прогрессирующее повреждение тканей при АТ является следствием каскада провоспалительных медиаторов, который активируется после снижения иммунной толерантности. Гранулематозное поражение способствует поляризации Т-клеточного ответа в сторону Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17 [238]. Стимулированные макрофаги участвуют в поддержании воспаления и повреждения тканей путем высвобождения ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-1, фактора роста эндотелия сосудов и матриксной металлопротеиназы (ММП) [95].

Данные свидетельствуют о вовлечении В-клеток в патогенез АТ. В частности, отмечается увеличение их числа в стенках аорты, а также повышение уровня фактора активации В-клеток в сыворотке крови (BAFF, B-cell activating factor) [198, 108].

1.3 Клинические проявления

АТ преобладает среди женщин, при этом соотношение женщин и мужчин колеблется от 12:1 до 3:1 в зависимости от региона [65]. Дебют заболевания, как

правило, приходится на возраст от 20 до 30 лет, хотя начало АТ после 40 лет не является редкостью [6, 150]. Клинические проявления АТ могут быть разнообразными – от бессимптомной асимметрии пульса на периферических артериях до тяжелых ССС [1, 161]. Широкий спектр проявлений и отсутствие специфических серологических биомаркеров часто приводят к задержке в диагностике заболевания [7, 20]. На начальных этапах заболевания пациенты отмечают неспецифические симптомы: лихорадку, миалгии, артралгии, утомляемость, потерю веса, ночную потливость. Далее по мере формирования стенозов и окклюзий артерий развиваются специфические симптомы [241]. У пациентов обнаруживается снижение или отсутствие пульса в верхних конечностях, перемежающаяся хромота верхних или нижних конечностей и разница в артериальном давлении (АД) между верхними конечностями. У 80-94% пациентов с АТ также развиваются сосудистые шумы, которые чаще выслушиваются в проекции брюшной аорты и ее ветвей, на сонных (ОСА) и подключичных артериях (ПКЛА) [196, 127]. У 33-83% пациентов с АТ наблюдается артериальная гипертензия (АГ), которая зачастую носит вторичный характер и развивается вследствие стеноза почечных артерий и при патологии брюшной аорты выше места отхождения обеих почечных артерий [30, 215]. Однако не все случаи появления АГ у пациентов с АТ обусловлены специфическим поражением почечных артерий и брюшной аорты: возможной причиной развития АГ может быть перестройка барорецепторов дуги аорты [138]. Также у пациентов с АТ выражены проатерогенные процессы, которые приводят к увеличению артериальной жесткости и снижению эластичности артериальных стенок, что может способствовать повышению АД [47].

Аневризматическое расширение аорты при АТ может приводить к развитию аортальной регургитации (АР), которая встречается от 20,0% до 44,8% в различных популяциях пациентов с АТ [57]. АР может привести к ремоделированию миокарда и дисфункции левого желудочка у пациентов с АТ, что является основной причиной развития сердечной недостаточности [199, 221].

У пациентов с АТ можно наблюдать ряд неврологических симптомов (амавроз, постуральное головокружение и судороги), которые развиваются вследствие АГ и/или ишемии [123, 212]. У некоторых пациентов ОНМК является первым признаком заболевания [197].

При АТ наиболее часто вовлекаются в патологический процесс сонные артерии и ПКЛА, также встречается поражение брюшной аорты и ее ветвей, легочной и глазной артерии [29, 10, 208, 161]. Ангиографическая классификация АТ включает шесть типов в зависимости от локализации поражения. Тип I характеризуется изолированным поражением ветвей дуги аорты. Тип IIa включает поражение восходящего отдела и/или дуги аорты, с возможным вовлечением ветвей дуги. Тип IIb характеризуется патологией нисходящего отдела грудной аорты, которая может сочетаться с поражением восходящего отдела и дуги аорты, а также их ветвей. Тип III включает вовлечение в патологический процесс нисходящего отдела грудной и брюшной аорты, а также почечных артерий. Тип IV характеризуется поражением брюшной аорты и/или почечных артерий. Тип V представляет собой генерализованную форму заболевания с поражением всей аорты и ее ветвей [44]. Наиболее часто встречается V ангиографический тип АТ [3, 8, 208, 45].

Данные о частоте поражения легочной артерии различаются среди исследований от 0 до 56%. Легочная гипертензия (ЛГ) встречается у 12–13% пациентов с АТ, ЛГ ассоциирована с ухудшением прогноза и повышенной смертностью [13, 234]. Редкостью у пациентов с АТ являются несосудистые поражение легких, с которыми по данным одного исследования столкнулись 7,2% пациентов, при этом наиболее типичным паттерном оказалось развитие интерстициальных инфильтратов с последующим образованием плеврального выпота [216].

В исследованиях сообщается о корреляции между воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и АТ [33, 94, 237]. Примерно 150 случаев сосуществования двух заболеваний были описаны в литературе с 1976 года, что позволяет предположить существование патофизиологической связи между этими

патологиями. В большинстве случаев АТ возникает после постановки диагноза ВЗК в течение временного интервала от 10 до 36 месяцев, васкулит сохраняет положительную корреляцию с активностью ВЗК [39]. Также сообщается о случаях возникновения у пациентов с АТ спондилоартрита, что способствует обсуждению взаимосвязи двух патологий [24, 23, 94].

Распространенность поражения органа зрения при АТ сильно варьируется в пределах от 8,1 до 68%, при этом наиболее частыми патологиями являются гипертоническая ретинопатия и ретинопатия Такаясу, обусловленная гипоперфузией [148, 149]. Ретинопатия Такаясу классифицируется на четыре стадии. На ранних стадиях наблюдается расширение сосудов и образование микроаневризм. На более поздних стадиях формируются артериовенозные анастомозы, что в конечном итоге приводит к развитию катаракты, пролиферативной ретинопатии и кровоизлияния в стекловидное тело [149].

Ряд исследований фокусируется на АТ, проявляющемся детском возрасте (<18 лет), и на выявлении особенностей его течения. В исследованиях отмечается несколько меньшее преобладание женщин при детском АТ по сравнению с пациентами с дебютом заболевания во взрослом возрасте [163, 195]. Как правило, у пациентов с дебютом АТ в детском возрасте V ангиографический тип АТ встречается наиболее часто, при этом также распространен IV ангиографический тип заболевания. В исследованиях обращают внимание на высокую частоту вовлечения в патологический процесс брюшной аорты и ее ветвей у пациентов с дебютом АТ ранее 18 лет [163, 177, 64, 68, 62].

У пациентов детского возраста с АТ по данным исследований наиболее выражены в начале заболевания конституциональные симптомы, что объясняется более активным системным воспалением, в то время как проявления, связанные с ишемией, возникают позже [2, 195, 67]. Зачастую у пациентов с АТ в возрасте менее 18 лет регистрируется АГ [195, 64, 68]. В одной из когорт первоначальные симптомы были общими и включали в себя недомогание (91,1%), лихорадку (68,9%) и головные боли (53,3%), далее стали развиваться более специфические проявления – ослабление или отсутствие пульса (33,3%), АГ (26,7%) и боли в

животе (20%). При этом симптомы, связанные с ишемией, в частности, перемежающаяся хромота конечностей, чаще встречались среди пациентов с АТ, рефрактерных к стандартной иммуносупрессивной терапии [62]. В некоторых исследованиях при сравнении пациентов детского и взрослого возраста с АТ было установлено, что у детей на момент дебюта чаще наблюдаются головная боль, кардиомиопатия, ХБП и АГ [163, 65]. Лабораторно у пациентов с дебютом АТ в детском возрасте выявляется острофазовое воспаление (повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ)) [68, 62].

Существуют данные о том, что пациентам с дебютом АТ в детском возрасте необходимо более активное наблюдение по сравнению со взрослыми в связи с более тяжелым течением заболевания [195, 65, 67]. У пациентов с АТ детского возраста был выявлен более высокий уровень смертности [163, 65, 64]. В одной из когорт у пациентов с АТ детского возраста было выявлено больше рецидивов, чем у взрослых пациентов [67]. Однако не все исследования подтверждают большую частоту возникновения рецидивов в детских когортах с АТ по сравнению со взрослыми [65].

1.4 Лабораторная диагностика

Основными лабораторными маркерами активности заболевания остаются СРБ и СОЭ, однако системная воспалительная реакция, проявляющаяся повышенными реагентами острой фазы воспаления (СРБ, СОЭ), не всегда коррелирует с активностью воспаления в стенке сосуда [50]. На данный момент продолжаются исследования, направленные на поиск маркеров активности АТ и потенциальных мишеней терапии.

В частности, у пациентов с АТ, особенно в активной фазе, наблюдалось повышение уровней сывороточного ИЛ-18, ИЛ-8 и ИЛ-6 [13, 185].

Также сообщается о том, что уровень хемокина, экспрессируемого и секретлируемого Т-клетками при активации (RANTES, Regulated upon Activation, Normal T-Expressed and Secreted), имеет положительную корреляцию с

активностью заболевания и уровнем СОЭ, что указывает прогностическую ценность RANTES при АТ, при этом иммуносупрессивная терапия самостоятельно не влияет на сверхэкспрессию RANTES [120].

У пациентов с АТ по сравнению с условно здоровыми людьми были выявлены значительно высокие уровни лиганда хемокина С-С (CCL, chemokine (C-C motif) ligand) 2, CCL3, CCL20, лиганда хемокина С-Х-С (CXCL) 8 и CXCL10. Также повышенные уровни CCL2, CCL20, CXCL8 и CXCL10 были обнаружены у пациентов с активным АТ по сравнению с пациентами с неактивным заболеванием, что указывает на потенциальную роль этих хемокинов в оценке активности АТ [87, 162].

ФНО- α играет важную роль в развитии гранулематозного воспаления, типичного для АТ. Более того, у пациентов с активным АТ были выявлены более высокие уровни ФНО- α в сыворотке крови по сравнению с пациентами с неактивным АТ [185]. Было установлено, что у пациентов с активным АТ концентрация BAFF значительно увеличена, в ремиссии заболевания наблюдается нормализация уровня BAFF [186]. В отношении IFN- γ при АТ результаты исследований неоднозначны: одни работы демонстрируют повышение IFN- γ у пациентов с АТ, в то время как другие этого не подтверждают [184, 185, 227].

В качестве маркеров также изучались ММП и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Значительно повышенные уровни ММП-1,2,3,9 были зарегистрированы при АТ, особенно в активной стадии заболевания. Уровни ТИМП-1 были выше у пациентов АТ, чем у условно здоровых людей [240]. Роль ТИМП-1 в качестве биомаркера при АТ остается спорной: по данным некоторых исследований он показал себя как специфический биомаркер в диагностике АТ с относительно высокой специфичностью, в других исследованиях уровень ТИМП-1 оказался снижен у пациентов с АТ по сравнению с условно здоровыми людьми и не имел никакой связи с активностью заболевания [146].

Среди молекул клеточной адгезии уровень молекулы адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов (PECAM-1, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1) показал большое значение в ранней диагностике и оценке активности

заболевания [77, 103]. Данные о роли межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1, Intercellular Adhesion Molecule 1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1, Vascular cell adhesion molecule 1) остаются противоречивыми, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для определения их клинической значимости [77, 103, 116]. При рефрактерном АТ Р-селектин, по-видимому, связан с патогенезом воспалительных и тромботических процессов, что позволяет рассматривать его в качестве потенциально эффективной терапевтической мишени [167, 160].

В некоторых исследованиях сообщается о повышении уровня пентраксина-3 (PTX-3, Pentraxin 3) у пациентов с АТ по сравнению со условно здоровыми людьми. Кроме того, уровень РТХ-3 коррелировал с активностью заболевания и не был зависим от приема ГКС [192, 181, 157, 168].

Сывороточный амилоид А (SAA, Serum Amyloid A) также может быть потенциально надежным маркером для оценки активности заболевания и ответа на лечение при АТ [183, 182].

1.5 Инструментальная диагностика

Согласно рекомендациям EULAR предпочтительным методом визуализации для диагностики АТ является МРА, а альтернативами являются ПЭТ с 18F-ФД, КТА или УЗДГ [142].

УЗДГ является наиболее изученным методом визуализации с совокупной чувствительностью 81% и специфичностью 100% [113]. Однако метод малоинформативен для оценки изменений аорты, которая часто вовлекается в патологический процесс у пациентов с АТ. Возможно использование УЗИ с контрастированием, повышение индекса контрастного усиления сосудистой стенки сонной артерии коррелирует с активностью заболевания [51, 236, 72].

Одним из преимуществ КТА является возможность получения изображений с высокой анатомической детализацией. Результаты КТА позволяют оценить степень утолщения стенки сосуда, однако из-за лучевой нагрузки и необходимости

использования йодсодержащего контрастного вещества повторная контрольная визуализация часто ограничена [98].

При подозрении на АТ МРА остается методом выбора для оценки воспалительных изменений и сохранности просвета сосудов, в том числе из-за отсутствия большой дозы облучения (многим пациентам требуется серийная визуализация) и из-за возможности одновременного исследования нескольких сосудов, включая аорту [21, 92]. МРА обеспечивает четкую визуализацию утолщенной артериальной стенки. Визуализация в T1-взвешенном режиме позволяет оценить анатомические особенности поражения артериальной стенки. С помощью T2-взвешенной визуализации можно выявить отек стенки сосуда, а посредством контрастно-усиленного T1-взвешенного режима – позднее контрастное усиление. Отек сосудистой стенки и позднее контрастное усиление свидетельствуют об активном воспалении [220]. У пациентов с активным АТ выявляется более выраженное утолщение интимы по сравнению с пациентами в ремиссии [113].

ПЭТ/КТ с 18F-ФД является эффективным методом диагностики васкулитов крупных сосудов, демонстрируя чувствительность 80% (95% ДИ 70–97%) и специфичность 91% (95% ДИ 67–98%) [111]. Проведение исследования с введением йодсодержащего контрастного вещества при АТ позволяет одновременно оценить как сосудистое воспаление, так и структурное состояние кровеносных сосудов [106]. По сравнению с ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ обеспечивает более точное дифференцирование активного воспалительного и неактивного фиброзного васкулита крупных сосудов при гигантоклеточном артериите (ГКА) и АТ, к тому же характеризуется меньшей лучевой нагрузкой [112, 158].

Традиционная ангиография не рекомендуется для диагностики АТ, поскольку она была заменена ранее упомянутыми методами визуализации. Метод показан только в случае сосудистых вмешательств, но не в диагностических целях. Для ее проведения необходимо достичь ремиссии заболевания.

В случае подозрения на рецидив визуализационные методы исследования полезны в дополнение к лабораторным маркерам, так как с их помощью возможно оценить прогрессирование поражения сосудов.

Другим показанием для визуализации является необходимость идентификация типа АТ. Во время наблюдения за пациентами визуализация может использоваться для стратификации заболевания, например, для определения количества пораженных сосудов и интенсивности воспаления в отдельном сосуде, особенно у пациентов с рефрактерным к терапии заболеванием [92].

Также ведется обсуждение по поводу того, может ли нарастание стеноза или появление новых патологических изменений в сосудах быть единственным маркером наступившего рецидива заболевания. Может ли патологический процесс прогрессировать независимо от активного системного воспалительного ответа, пока остается неясным, этот аспект требует дополнительных исследований.

У пациентов АТ МРА, КТА или УЗДГ экстракраниальных сосудов могут использоваться для долгосрочного мониторинга патологии, особенно в участках, где ранее выявлялись изменения. Частота скрининга, а также применяемый метод визуализации, определяются индивидуально [18, 92].

Прогрессирование патологического процесса чаще всего происходит в местах, где ранее выявлялись воспалительные изменения. Это предложение основано на результатах одного исследования, в которое были включены 32 пациента с ГКА и 28 пациентов с АТ. В исследовании сообщалось о том, что 80% участков сосудов, в которых впоследствии выявлялись ангиографические изменения (стеноз или аневризмы) во время наблюдения, показали значительное поглощение 18F-ФД в начале наблюдения. С другой стороны, в 92% участков изменений с исходной активностью 18F-ФД не было выявлено ангиографических изменений с течением времени [52]. Желательно выполнять ФДГ-ПЭТ каждому пациенту с АТ в начале наблюдения [15, 92].

Несмотря на различия инструментальных методов диагностики, классификационные критерии ACR/EULAR 2022 года для АТ подчеркивают эквивалентную диагностическую роль МРА, КТА, УЗДГ и ПЭТ с 18F-ФД [37].

1.6 Классификационные критерии

Впервые классификационные критерии были выдвинуты Ishikawa К. в 1988 году. Критерии основывались на возрасте появления симптомов, клинических, лабораторных и ангиографических данных (Таблица 1) [122].

Таблица 1 – Диагностические критерии АТ Ishikawa К., 1988

Критерии	Определения
Обязательный критерий	
Возраст <40 лет	Возраст <40 лет на момент постановки диагноза или появления симптомов длительностью не менее одного месяца в анамнезе пациента
Основные критерии	
(1) Поражение средней части левой ПКЛА	Наиболее выраженный стеноз и окклюзия наблюдаются в средней части артерии от точки на 1 см проксимальнее устья левой позвоночной артерии до точки на 3 см дистальнее отверстия по данным ангиографии
(2) Поражение средней части правой ПКЛА	Наиболее выраженный стеноз и окклюзия наблюдаются в средней части артерии от точки на 1 см проксимальнее устья левой позвоночной артерии до точки на 3 см дистальнее отверстия по данным ангиографии
Дополнительные критерии	
(1) Ускорение СОЭ	Необъяснимое другими причинами стойкое ускорение СОЭ >20 мм/ч по Вестергрену при постановке диагноза
(2) Болезненность по ходу сонных артерий	Односторонняя или двусторонняя болезненность по ходу общих сонных артерий (ОСА) при пальпации врачом
(3) АГ	Стойкое повышение АД >140/90 мм рт.ст. на плечевой артерии или повышение АД >160/90 на подколенной артерии в возрасте <40 лет или анамнестически в возрасте <40 лет.
(4) АР или аннуло-аортальная эктазия	Выявленная с помощью аускультации или эхокардиографии с доплерометрией/доплеровской ангиографии

Продолжение Таблицы 1

(5) Поражение легочной артерии	Очаговая или сегментарная артериальная окклюзия
(6) Поражение средней части левой ОСА	Наиболее выраженный стеноз или окклюзия по данным ангиографии в средней части артерии длиной 5 см от точки, расположенной на 2 см дистальнее ее устья
(7) Поражение дистального отдела плечеголового ствола	Наиболее выраженный стеноз или окклюзия в дистальной трети артерии по данным ангиографии
(8) Поражение нисходящей части грудной аорты	Стеноз, дилатация или аневризма, неравномерность просвета по данным ангиографии
(9) Поражение брюшной аорты	Стеноз, дилатация или аневризма, неравномерность просвета по данным ангиографии и отсутствие поражения аорто-подвздошной области (2 см терминальной части аорты и общие подвздошные артерии)

Наличие либо двух основных критериев, либо одного основного и двух или более дополнительных критериев, либо четырех или более дополнительных критериев предполагало высокую вероятность АТ с чувствительностью 84% в когорте из 96 пациентов [122]. Основанием для разработки критериев были преимущественно наблюдения за японскими пациентами, не были учтены географические и этнические различия в течении заболевания. Также обязательный критерий (возраст на момент дебюта менее 40 лет) являлся наиболее важным ограничивающим фактором для постановки диагноза АТ, когда в остальном диагноз оставался убедительным.

Наиболее часто используемые до настоящего времени критерии АТ были установлены АСР в 1990 году [202]. Критерии представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Классификационные критерии АТ АСР (1990 год)

Критерии	Определения
Возраст дебюта <40 лет	Появление симптомов, связанных с АТ, в возрасте <40 лет
Перемежающаяся хромота конечностей	Слабость и дискомфорт в мышцах при движении, особенно в верхних конечностях

Продолжение Таблицы 2

Ослабление пульса на плечевой артерии	Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях.
Разница в АД >10 мм рт.ст.	Разница >10 мм рт. ст. в систолическом АД между руками
Шум над ПКЛА или аортой	Шум, выслушиваемый при аускультации над одной или двумя ПКЛА или брюшной аортой
Изменения по данным ангиографии	Стеноз или окклюзия аорты, ее основных ветвей или крупных артерий в проксимальных отделах верхних или нижних конечностей по данным ангиографии, не вызванное атеросклерозом, фиброзно-мышечной дисплазией или аналогичными причинами, обычно с очаговыми или сегментарными изменениями

Наличие любых трех и более критериев позволяло поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.

Однако критерии ACR 1990 г. также имели существенные ограничения: возрастной порог в 40 лет и ограниченные возможности визуализации, которые позволяли определить поражение артерий только с помощью цифровой субтракционной ангиографии [49].

Sharma и соавт., 1995, предложили внести некоторые изменения в диагностические критерии Ishikawa К (Таблица 3) [189]. Эти изменения включают в себя исключение обязательного критерия (возраст на момент дебюта заболевания < 40 лет), включение характерных симптомов АТ в качестве одного из основных критериев, исключение возрастного ограничения из определения АГ, исключение пункта «отсутствие поражения аорто-подвздошной области» из определения девятого малого критерия и добавление дополнительного малого критерия о поражении коронарных артерий у пациентов моложе 30 лет при отсутствии факторов риска (гиперлипидемия, сахарный диабет (СД) или любой другой известный фактор риска).

Таблица 3 – Диагностические критерии АТ Ishikawa К. в модификации Sharma и соавт. (1995)

Критерии	Определения
Основные критерии	
(1) Поражение средней части ЛПКЛА	Наиболее выраженный стеноз и окклюзия наблюдаются в средней части артерии от точки на 1 см проксимальнее устья левой позвоночной артерии до точки на 3 см дистальнее отверстия по данным ангиографии
(2) Поражение средней части ПКЛА	Наиболее выраженный стеноз и окклюзия наблюдаются в средней части артерии от точки на 1 см проксимальнее устья левой позвоночной артерии до точки на 3 см дистальнее отверстия по данным ангиографии
(3) Характерные для АТ симптомы (длительность не менее одного месяца)	К ним относятся перемежающаяся хромота конечностей, отсутствие пульса или различие пульса в конечностях, отсутствие АД или значительная разница в систолического АД между конечностями (> 10 мм рт. ст.), лихорадка, каротидиния, транзиторный амавроз, нечеткое зрение, обмороки, одышка или учащенное сердцебиение.
Дополнительные критерии	
(1) Ускорение СОЭ	Необъяснимое другими причинами стойкое ускорение СОЭ >20 мм/ч по Вестергрену при постановке диагноза
(2) Болезненность по ходу сонных артерий	Односторонняя или двусторонняя болезненность по ходу ОСА при пальпации врачом
(3) АГ	Стойкое повышение АД >140/90 мм рт.ст. на плечевой артерии или повышение АД >160/90 на подколенной артерии.
(4) АР или аннуло-аортальная эктазия	Выявленная с помощью аускультации или эхокардиографии с доплерометрией/доплеровской ангиографии
(5) Поражение легочной артерии	Очаговая или сегментарная артериальная окклюзия
(6) Поражение средней части ЛОСА	Наиболее выраженный стеноз или окклюзия по данным ангиографии в средней части артерии длиной 5 см от точки, расположенной на 2 см дистальнее ее устья
(7) Поражение дистального отдела плечевого ствола	Наиболее выраженный стеноз или окклюзия в дистальной трети артерии по данным ангиографии

Продолжение Таблицы 3

(8) Поражение нисходящей части грудной аорты	Стеноз, дилатация или аневризма, неравномерность просвета по данным ангиографии
(9) Поражение брюшной аорты	Стеноз, дилатация или аневризма, неравномерность просвета по данным ангиографии
(10) Поражение коронарных артерий	Выявленное при ангиографии в возрасте до 30 лет при отсутствии факторов риска (гиперлипидемия или СД)

Наличие двух основных или одного основного и двух дополнительных критериев или четырех дополнительных критериев предполагало высокую вероятность АТ. Чувствительность модифицированных критериев составила 92,5% в когорте из 106 пациентам с ангиографически подтвержденной АТ. Однако при использовании критериев Ishikawa К. и критериев ACR (1990 год) чувствительность в этой группе из 106 пациентов составила 60,4% и 77,4% соответственно.

С развитием технологий и появлением новых методов визуализации, классификационные критерии ACR 1990 года перестали соответствовать современным клиническим потребностям. При анализе современной когорты пациентов с АТ их чувствительность снизилась с 90,5% до 73,6% [49]. Обновленные классификационные критерии АТ, разработанные ACR и EULAR, были выпущены в 2022 году (Таблица 4) [37].

Таблица 4 – Классификационные критерии АТ ACR/EULAR 2022 г.

Критерии	Баллы
Необходимые критерии:	
Возраст ≤ 60 лет на момент установления диагноза	—
Признаки васкулита с поражением аорты и ее ветвей с помощью визуализации ¹⁾	—
Дополнительные клинические критерии:	
Женский пол	1
Стенокардия	2
Перебегающая хромота верхних или нижних конечностей	2
Патологические шумы ²⁾	2
Снижение или отсутствие пульса в верхних конечностях ³⁾	2

Продолжение Таблицы 4

Патология сонной артерии ⁴⁾	2
Разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст.	1
Дополнительные визуализационные критерии:	
Количество пораженных артериальных зон (выбрать один ответ) ⁵⁾	
Одна	1
Две	2
Три	3
Симметричное поражение парных артерий ⁶⁾	1
Вовлечение брюшной аорты с почечными или брыжеечными артериями ⁷⁾	3
Примечания:	
1) Признаки васкулита в аорте или ее ветвях должны быть подтверждены с помощью визуализации сосудов (КТА/катетерная ангиография, МРА, УЗДГ, ПЭТ).	
2) Шум при аускультации крупных артерий (аорта, ОСА, ПКЛА, подмышечные, плечевые, почечные, подвздошные, бедренные артерии).	
3) Снижение или отсутствие пульса при объективном обследовании на подмышечных, плечевых или лучевых артериях.	
4) Снижение или отсутствие пульса на сонной артерии или болезненность в области сонной артерии.	
5) Количество артериальных зон с изменением просвета (например, стеноз, окклюзия или аневризма), выявленные с помощью ангиографии или УЗИ в любой из предложенных девяти зон: грудная аорта, брюшная аорта, брыжеечные артерии, лОСА или ПОСА, лПКЛА и пПКЛА, левая или правая почечные артерии.	
6) Двустороннее изменение просвета (стеноз, окклюзия или аневризма), выявленное с помощью ангиографии или УЗИ в любой из предложенных парных сосудистых зон: сонные, ПКЛА или почечные артерии.	
7) Изменение просвета (стеноз, окклюзия, аневризма), выявленное с помощью ангиографии или УЗИ, включающее поражение брюшной аорты и почечных или брыжеечных артерий.	

Согласно новым критериям, диагноз может быть поставлен при оценке ≥ 5 баллов при соответствии критериям включения. Чувствительность этих критериев составляет 94%, а специфичность – 99% [37]. Несмотря на то, что классификационные критерии 2022 года основаны на крупном исследовании, охватившем 136 центров в 32 странах, АТ проявляется по-разному в зависимости от региона и этнической принадлежности. В исследовании Tomelleri A и соавт., при валидации критериев АТ ACR/EULAR 2022 года в когорте пациентов с АТ индийской принадлежности специфичность оказалась меньше, чем в когорте оригинального исследования, что может отражать разную эффективность критериев в разных этнических группах [235]. В еще одном исследовании в когорте

из 94 пациентов с АТ чувствительность составила 92,6%, положительная прогностическая ценность – 95,6%, отрицательная прогностическая ценность – 94,6%, точность – 95,0% и AUC – 0,981 для критериев ACR/EULAR 2022 года, при этом критерии АТ ACR/EULAR 2022 превзошли классификационные критерии ACR 1990 года [214].

1.7 Основные подходы к лечению артериита Такаясу

В 2021 году ACR опубликовала основные принципы по ведению пациентов с АТ, включающие рекомендации по диагностике и лечению заболевания [36]. Рекомендации были основанными на малом количестве крупных РКИ из-за редкости пациентов с АТ. ACR рекомендуют в случае высокой активности АТ в дебюте избегать внутривенных «пульсов» ГКС и вместо этого начинать терапию с высоких доз пероральных ГКС в комбинации с метотрексатом или азатиоприном, если диагноз не вызывает сомнений. Основанием для рекомендаций послужило ретроспективное исследование, в которое было включено 96 пациентов с АТ. В клинической практике применение ГКС позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов с АТ. Однако высокая частота рецидивов (около половины случаев), а также значительное количество неблагоприятных реакций, связанных с приемом ГКС, обуславливают необходимость применения БПВП в дополнение к ГКС, что является наиболее предпочтительной стратегией терапии АТ. По результатам исследования пациенты, у которых терапия была инициирована с ГКС в дозе 50 мг или более и одновременно начавшие терапию БПВП, имели меньший риск рецидива, чем пациенты, у которых терапия была инициирована с более низких доз ГКС [119]. Выбор оптимального иммуносупрессивного препарата при АТ представляет собой сложную задачу, прежде всего из-за ограниченности доказательной базы, особенно в отношении традиционных БПВП. Большая часть данных об их эффективности получена в небольших наблюдательных исследованиях [22]. В когортных исследованиях была продемонстрирована эффективность метотрексата, азатиоприна, лефлуномида, микофенолата мофетила,

циклофосфамида в отношении клинических и визуализационных проявлений АТ. [211, 224, 132, 74, 179]. РКИ, сравнивающие эффективность различных БПВП, до настоящего времени не проводились, в двух метаанализах представлена их сходная эффективность [53, 79]. В качестве терапии первого БПВП рекомендуется назначение метотрексата или азатиоприна, в случае развития непереносимости одного из указанных препаратов допускается его замена на альтернативный БПВП. Циклофосфамид следует рассматривать в качестве варианта терапии только при неэффективности других методов лечения или при наличии высокого риска развития НЯ [35, 36].

В случае активного АТ или рефрактерного к БПВП АТ АСР рекомендует добавлять препарат из группы иФНО- α , так как отсутствует достаточное количество исследований, продемонстрировавших эффективность тоцилизумаба, а в единственном РКИ не была достигнута первичная конечная точка [84]. Однако учитывая, что использование тоцилизумаба у пациентов с АТ в исследовании все же показало стойкую безрецидивную выживаемость и привело к снижению дозы ГКС без возникновения новых побочных эффектов, АСР рекомендует тоцилизумаб в качестве альтернативы в случаях, когда препараты из группы иФНО- α противопоказаны [36]. В расширенном исследовании при более постепенном снижении дозы преднизолона большему количеству пациентов с АТ удалось избежать рецидива [135].

Исследований, в которых анализируется эффективность иИЛ-6 и иФНО- α , ограниченное количество. Большинство из них показали, что обе группы ГИБП обладают сопоставимой эффективностью в достижении клинического ответа и безопасностью при рефрактерном АТ [32, 54, 86, 83].

По данным систематического обзора частота достижения по крайней мере частичного клинического ответа при использовании тоцилизумаба по сравнению с иФНО- α была схожей в шести исследованиях (коэффициент риска 1,03, 95% ДИ 0,91–1,17) без значительной гетерогенности. Показатели стабилизации по данным ангиографии также были схожи у тоцилизумаба и иФНО- α в трех исследованиях (коэффициент риска 1,00, 95% ДИ 0,72–1,40) с некоторой гетерогенностью (I2

52,49). Риск нежелательных явлений (НЯ) при применении тоцилизумаба по сравнению с иФНО- α был схожим в трех исследованиях (коэффициент риска 0,84, 95% ДИ 0,54–1,31) без значительной гетерогенности [210].

Проводятся исследования для оценки эффективности и безопасности лечения пациентов с АТ препаратами из группы ингибиторов семейства Янус-киназ. Было произведено исследование с целью сравнения тофацитиниба и лефлуномида, которое показало, что тофацитиниб обеспечивает более стойкую ремиссию и более выраженный стероид-сберегающий эффект. При этом частота рецидивов была сопоставимой в обеих группах, а нежелательные явления чаще наблюдались у пациентов, получавших лефлуномид [85]. В сравнительном исследовании тофацитиниб превзошел метотрексат в индукции ремиссии и продемонстрировал более выраженный стероид-сберегающий эффект. В группе тофацитиниба наблюдался благоприятный профиль безопасности [223]. На данный момент продолжается РКИ фазы III для изучения эффективности упадацитиниба у пациентов с АТ (NCT04161898).

1.8 Неиммуносупрессивная терапия

У пациентов с АТ наблюдается более раннее развитие атеросклероза и большая частота выявления атеросклеротических изменений в сонных артериях по сравнению со здоровыми людьми [147]. Предыдущие исследования показали, что традиционные факторы риска (возраст, дислипидемия, курение и т.д.) играют значительную роль в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с АТ. Воспаление не единственный механизм, связывающий АТ и ИБС; например, сосудистая кальцификация может быть связана с возрастом и использованием ГКС [42]. Более того, воспалительная активность может быть интенсивной, но не всегда проявляться клинически. ССС могут развиваться даже в неактивной стадии заболевания [42]. Учитывая эти данные, представляется обоснованным использование классов препаратов, направленных на основные сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с АТ, однако в этом отношении текущие

исследования скудны. В рекомендациях ACR 2021 года по лечению ГКА и АТ рекомендуется добавлять аспирин или другую антиагрегантную терапию пациентам с активным АТ и критическим краниальным или вертебробазилярным поражением [36], тогда как рекомендации EULAR 2018 года предлагают рассматривать необходимость назначения антиагрегантных препаратов в каждом случае на основании индивидуальной оценки пациента [93].

В трех исследованиях сообщалось об использовании антиагрегантных средств (аспирин и клопидогрель) у 68 пациентов. Было проведено два ретроспективных исследования, в которых аспирин получали соответственно 36 и 29 пациентов, с противоречивыми результатами. Низкие дозы аспирина оказались неэффективными в профилактике ССС, более высокая доза (200 мг/день) приводила к снижению частоты ишемических событий) [164, 47]. Однако высокие дозы аспирина были ассоциированы с возникновением кровотечения почти у 10% пациентов. Двойная антиагрегантная терапия (АСК и клопидогрел) оказалась эффективной у двух пациентов с тяжелым симптоматическим сужением устья коронарной артерии [230]. Данные по иным антиагрегантным средствам ограничены.

В исследовании с участием 9 пациентов применение антагонистов витамина К (варфарин и аценокумарол) не продемонстрировало эффективности в снижении частоты ССС, был зарегистрирован один эпизод кровотечения [164, 47]. Данные об эффективности других пероральных антикоагулянтов на данный момент отсутствуют.

В исследованиях широко оценивалось применение антигипертензивных средств, но опыт был в основном ограничен ингибиторами АПФ (каптоприл и эналаприл) и β -блокаторами (метопролол, ацебутолол, целипролол и аротинолол). Антигипертензивные препараты назначались пациентам с уже имеющейся АГ и/или признаками поражения органов, такими как ХБП (из-за стеноза почечной артерии) или АР [75, 101, 233, 138, 88, 225]. В первом случае предпочтение отдавалось ингибиторам АПФ, во втором – β -блокаторам для предотвращения прогрессирования гипертрофии левого желудочка.

Изучение влияние статинов на частоту рецидивов АТ затруднено из-за выраженной гетерогенности исследований (с точки зрения популяции, выбора пациентов, измеряемых результатов и схем лечения) и небольшого количества РКИ в этой области [180]. В двух исследованиях была проведена оценка эффективности статинов в профилактике рецидива заболевания при АТ, результаты оказались противоречивы. В одном исследовании совместный прием пациентами статинов и антиагрегантных и/или антигипертензивных средств не оказал положительного влияния на исходы [164]. В другом ретроспективном исследовании была задокументирована клиническая польза статинов для пациентов с АТ [190]. Необходимы более масштабные многоцентровые РКИ, специально посвященные оценке влияния статинов на течение АТ [180].

1.9 Хирургическое лечение

В соответствии с рекомендациями АСР, медикаментозное лечение предпочтительнее хирургического в большинстве клинических ситуаций, включая реноваскулярную гипертензию, стеноз почечной артерии, при усугублении симптомов, связанных с ишемией при АТ, и при бессимптомных стенозах краниальных/шейных сосудов [36]. Хирургическое вмешательство рекомендовано рассматривать у пациентов с выраженной перемежающейся хромотой конечностей, существенно ограничивающей повседневную активность, при поражении нескольких внутричерепных сосудов, а также в случаях резистентной к медикаментозной терапии гипертонии. Решение о необходимости и возможности, типе и объеме оперативного вмешательства должно приниматься совместно ревматологом и хирургом. Оперативное вмешательство рекомендуется планировать в период ремиссии АТ [9]. В тех случаях, когда экстренное оперативное вмешательство необходимо в период активного АТ, рекомендуется применение высоких доз ГКС в периоперационный период, что основано на результатах двух наблюдательных исследований: одно исследование с участием восьми пациентов, которое продемонстрировало улучшение результатов у

пациентов, получавших высокие дозы стероидов[226]., и другое более крупное исследование с участием 255 пациентов, в котором подобный результат не был зарегистрирован [201, 36].

1.10 Распространенность и факторы риска сердечно-сосудистых событий

У пациентов с АТ в связи с поражением сосудов могут развиваться ССС (ОНМК, инфаркт миокарда (ИМ)) [10, 61, 131, 155]. ССС могут возникать в течение всего течения АТ и, в некоторых случаях, быть первым признаком заболевания. Во французском многоцентровом когортном исследовании было выявлено, что у 32% пациентов с инсультом диагноз АТ был поставлен только после перенесенного ОНМК [59]. По данным другого исследования у 14/18 пациентов с АТ инсульт случился при постановке диагноза [156]. Другое ретроспективное исследование показало, что у 15,2% пациентов ОНМК произошло либо во время первоначальной диагностики АТ, либо до нее [71]. В систематическом обзоре 9 исследований распространенность ИМ до постановки диагноза составила 4,5% (95% ДИ 1,7–7,2%, I² 80,7%), а ИМ при постановке диагноза был выявлен в 2 исследованиях у 1,1% (95% ДИ -0,2–2,3%, I² 0%) [130]. ССС являются основной причиной смертности при АТ [97, 152].

Согласно данным исследований частота развития ОНМК у пациентов с АТ составляет от 4,9% до 34,4% [58, 104, 121, 178, 156, 200, 66, 141]. Систематический обзор, объединивший данные 18 исследований, посвященных проблеме ОНМК при АТ, выявил совокупную распространенность ОНМК 11,7% (95% ДИ 10,1–13,5) без значительной статистической гетерогенности (I² 8,3%) [191]. В другом систематическом обзоре 29 исследований ОНМК было зарегистрировано в 8,9% (95% ДИ 7,0–10,9) при значительной статистической гетерогенности (I² 64,9%) [130]. Ишемический инсульт у пациентов с АТ встречается чаще, чем геморрагический [73, 71]. Частота повторных ОНМК, по данным разных исследований, варьируется от 9,4% до 54,1% [59, 71]. Были зарегистрированы

случаи развития ОНМК после реваскуляризации. У многих пациентов с АТ развивается АГ, что повышает риск развития геморрагического инсульта [173].

По разным данным коронарные артерии поражаются при АТ с частотой от 6% до 30% [102]. Вовлечение коронарных артерий в патологический процесс может привести к развитию ИМ [130]. Согласно систематическому 21 исследованию общая распространенность ИМ у пациентов с АТ составила 3,4% (95% ДИ 2,1–4,8%, I2 74,0%) [130].

Ряд исследований был посвящен поиску факторов риска ССС у пациентов с АТ, однако полученные данные противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Несколько исследований выявили связь между возрастом пациентов и риском развития инсульта при АТ [58, 178, 71]. Хотя АТ в целом чаще встречается у женщин, исследования показывают значительно более высокую долю мужчин среди пациентов с АТ, у которых развивается ССС [178, 59, 71]. Одно исследование выявило несколько меньшую долю мужчин, чем женщин, среди пациентов с АТ, перенесших ОНМК [115]. Остается неясным, возникают ли ССС при АТ из-за локального воспаления и окклюзии сосудов, системного воспаления, приводящего к ускоренному развитию атеросклероза, или же являются следствием более высокой распространенности традиционных факторов риска ССС у пациентов с АТ. По данным некоторых исследований среди пациентов с АТ и ССС выявлена более высокая распространенность СД и дислипидемии [58, 71]. Однако в ходе исследования Ahn SS и соавт. анализ с использованием регрессионной модели Кокса выявил связь между возрастом и риском развития ОНМК (ОР 1,02, 95% ДИ 1,00–1,03, $p=0,049$). Другие факторы (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, фибрилляция предсердий, разные варианты иммуносупрессивной терапии) не оказали статистически значимого влияния на вероятность развития инсульта [115]. В работе Hwang J и соавт. не было выявлено значимой разницы в частоте возникновения традиционных факторов риска у пациентов с АТ, перенесших инсульт, по сравнению с пациентами без ОНМК в анамнезе [121]. Авторы предположили, что системное воспаление в рамках АТ может играть значительную роль в развитии инсульта. Однако в исследовании Liu Q и соавт. не

было обнаружено связи между активностью заболевания и развитием инсульта или ТИА при АТ [43].

1.11 Распространенность и факторы риска хронической болезни почек

Анализ данных, полученных в ходе долгосрочных наблюдательных исследований пациентов, страдающих АТ, выявил, что распространенность стойкого снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² варьирует в пределах от 6,0% до 11,8% [136, 137].

Основным фактором риска развития ХБП при АТ является поражение крупных почечных артерий, частота которого, по разным данным, варьируется от 11,5% до 62% [17, 217]. Не только факт наличия поражения почечных артерий, но и его выраженность оказывают существенное влияние на почечную выживаемость у пациентов с АТ. В ряде исследований было продемонстрировано, что пациенты с гемодинамически значимым стенозом почечных артерий и двусторонним поражением демонстрируют существенно худшие показатели функции почек как в дебюте заболевания, так и в динамике наблюдения [217, 137, 60]. Более оптимистичные результаты были получены Baldwin С и соавт. в долгосрочном исследовании. У большей части пациентов с одно- и двусторонним стенозом почечных артерий рСКФ оставалась стабильной в течение периода наблюдения, с медианой рСКФ 94 и 98 мл/мин/1,73 м² соответственно в начале исследования и 101,5 и 104 мл/мин/1,73 м² соответственно в конце периода наблюдения [136]. Несмотря на то, что у молодых пациентов с АТ часто встречаются артериальная гипертензия и дислипидемия, влияние традиционных факторов риска на снижение функции почек у этой группы больных изучено недостаточно. В одном исследовании сообщается о негативном влиянии гиперхолестеринемии у пациентов с АТ на значение СКФ к концу наблюдения [17].

В то время как системные васкулиты, поражающие мелкие сосуды, часто приводят к гломерулонефриту и тубулоинтерстициальному нефриту, при АТ наиболее распространенным паттерном поражения остается ишемическая

нефропатия. Среди нечасто встречающейся гломерулярной патологии у пациентов с АТ является диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит с мезангиальными отложениями иммуноглобулинов и комплемента. Встречаются случаи IgA-нефропатии, но их связь с АТ не установлена. Реже описывают амилоидоз, мембранопротеративный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз [1, 128].

1.12 Смертность и факторы риска неблагоприятного прогноза

Небольшое количество исследований посвящены систематической оценке смертности при АТ. По данным исследований США, Франции, Норвегии у пациентов с АТ был выявлен повышенный риск смертности по сравнению с общей популяцией (СКС от 2,5 до 3) [140, 152, 78]. В исследовании из Великобритании был зарегистрирован намного более высокий уровень смертности (СКС 17,29, 95% ДИ 8,95–30,11) [118]. При этом сообщается о сопоставимых уровнях выживаемости в когортах: по данным французского исследования однолетняя, двухлетняя и пятилетняя выживаемость составила 98,9 (97,8–100)%, 98,1 (96,4–99,8)% и 96,1 (93,4–98,9)% соответственно [152]; в норвежской когорте была выявлена пятилетняя выживаемость – 96%, 10-летняя выживаемость – 86% [140]; по результатам исследования из Великобритании однолетняя, двухлетняя, пятилетняя и 10-летняя выживаемость составила 97,34%, 96,05%, 93,93% и 89,23% соответственно [118]. В исследовании из США показатели оказались несколько выше – пятилетняя, 10-летняя и 15-летняя выживаемость составила $97 \pm 2\%$, $97 \pm 2\%$ и $86 \pm 6\%$ соответственно [78]. В связи с различиями в проявлениях АТ у азиатских и европеоидных популяций, можно предположить, что выживаемость при АТ также различается между этими группами. Однако в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие оценить риск и структуру смертности при АТ у азиатских популяций [118].

Основной причиной смертности во всех когортах оказались сердечно-сосудистые заболевания. Во французской когорте пациентов основной причиной

смерти в десяти из шестнадцати случаев стали сердечно-сосудистые заболевания (мезентериальная ишемия, разрыв аневризмы аорты, кардиогенный шок и тромбоэмболия легочной артерии). Сепсис стал причиной трех смертей, в трех случаях причина смерти осталась неустановленной [152]. В когорте из США три смерти были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (две случились после операции на аортальном клапане и ангиопластики при двустороннем стенозе сонной артерии). Причина смерти была неизвестна для остальных трех пациентов [78]. В норвежской когорте сердечно-сосудистые заболевания были причиной пяти из девяти смертей [140]. В когорте из Великобритании сердечная недостаточность, ИМ или инсульт стали причиной десяти из двенадцати смертей [118].

В исследованиях различались факторы, ассоциированные со смертностью. Во французской когорте АТ этническая принадлежность и курение оказались связаны с более высоким риском смерти, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) регистрировалась чаще в группе умерших, однако разница не была статистически значимой [152]. В когорте из Великобритании факторами, ассоциированными со смертью у пациентов с АТ, оказались любые эпизоды тяжелой инфекции, более ранний возраст дебюта АТ, более высокая активности заболевания в дебюте, ХСН и вовлечение в патологический процесс чревного ствола (ЧС) в начале заболевания [118].

1.13 Оценка качества жизни

В настоящее время все большее внимание уделяется влиянию сопутствующих заболеваний на течение ревматологических заболеваний, включая васкулиты [165, 143]. С целью оценки результатов лечения различных заболеваний, в том числе васкулитов крупных сосудов, рабочая группа Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) разработала ключевые показатели [232]. Показатели, зарегистрированные самими пациентами (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs), отражают их субъективное восприятие жизни с заболеванием и находят широкое применение в клинической практике и научных исследованиях

ревматоидного артрита и спондилоартрита [159, 239]. Разработка PROMs для васкулитов – развивающаяся область [231, 232, 166]. В отсутствие специфичных PROMs для АТ, используются общие опросники: SF-36, HAQ (Health Assessment Questionnaire) и HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [56, 133, 188, 96].

С помощью SF-36 возможно оценить качество жизни по восьми шкалам, которые объединяются в два сводных показателя: физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья. Каждый из компонентов складывается из четырех шкал: физический компонент включает физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли и общее состояние здоровья; психологический компонент включает социальное функционирование, жизненная активность, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье. Все шкалы оцениваются в диапазоне от 0 до 100 баллов, более высокие баллы соответствуют лучшему качеству жизни [133].

В двух исследованиях, сравнивавших SF-36 у пациентов с АТ и у условно здоровых людей контрольной группы, были получены данные, указывающие на тенденцию к ухудшению показателей качества жизни у пациентов с АТ со значительной гетерогенностью, однако различия не были статистически значимыми [134, 117]. В двух продольных когортных исследованиях у пациентов с АТ оценивалось влияние инфликсимаба и физических упражнений на различные домены качества жизни. Размеры эффекта были небольшими или средними, но ни в одном из доменов, за исключением интенсивности боли, различия не достигли статистической значимости [93, 134]. При анализе объединенных данных из четырех исследований (153 пациента с АТ) в рамках систематического обзора, оценка физического компонента здоровья по шкале SF-36 составила в среднем 56,67 (95% ДИ 44,64–68,69), а психического компонента – 60,71 (95% ДИ 43,69–77,73). После исключения из анализа исследования, в котором использовался опросник SF-36 версии 2, объединенный балл по шкале физического компонента увеличился до 58,80 (95% ДИ 42,50–75,10), а балл по шкале психического компонента – до 65,48 (95% ДИ 44,97–86,00) [154].

Шкала EQ-5D представляет собой инструмент оценки качества жизни, который включает в себя оценку пяти параметров по трем или пяти уровням, а также визуальную аналоговую шкалу (от 0 до 100), предназначенную для оценки общего состояния здоровья [55]. По данным исследований было зарегистрировано улучшение качества жизни пациентов с использованием шкалы EQ-5D в результате реваскуляризации и после терапии инфликсимабом (рассчитано на основе SF-36) [187, 134].

Шкала HADS представляет собой инструмент для оценки вероятности тревожных расстройств (HADS-A, Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety subscale)) и депрессивных расстройств (HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale (Depression subscale)). Каждый из опросников состоит из семи вопросов, оценка по которым варьируется от 0 до 3 баллов, что позволяет получить общий балл по каждому опроснику в диапазоне от 0 до 21. Баллы 8 и выше по шкале HADS-A свидетельствуют о высокой вероятности тревоги, а аналогичные баллы по шкале HADS-D – о вероятности депрессии. Согласно систематическому обзору двух исследований (одно поперечное, одно когортное; всего 220 пациентов с АТ) объединенный балл HADS-A составил 7,46 (95% ДИ 5,67–9,26), а объединенный балл HADS-D – 6,05 (95% ДИ 4,38–7,73), при этом наблюдалась значительная гетерогенность. Сравнение пациентов с АТ и условно здоровых людей из контрольных групп (n=149) выявило статистически значимо более высокий балл HADS-D у пациентов с АТ (СРС 0,26, 95% ДИ 0,05–0,47, без гетерогенности), но не HADS-A (СРС 0,34, 95% ДИ – 0,06 до 0,75, со значительной гетерогенностью) [154].

Шкала MFI-20 (The Modified Fatigue Impact Scale) предназначена для оценки выраженности астении. Оценка производится на основании 20 вопросов, каждый из которых оценивается по шкале от 0 до 5 баллов. После усреднения полученных результатов формируется итоговая оценка, где более высокие значения свидетельствуют о большей вероятности развития астении [213]. Результаты систематического обзора двух исследований (одно когортное и одно поперечное, количество пациентов с АТ 113) значение по шкале MFI-20 составило 15,52 (95%

ДИ 14,48–16,56), что соответствует наличию астении (MFI-20 > 13) со значительной гетерогенностью данных [154]. При сравнении пациентов с АТ и пациентов с рядом других ревматологических заболеваний (АНЦА-ассоциированные васкулиты, ГКА, IgA-васкулит, узелковый полиартериит, первичный ангиит центральной нервной системы), не было выявлено статистически значимых различий в уровне астении, оцененном с использованием шкалы MFI-20 [110]. У пациентов с АТ и ГКА были продемонстрированы сопоставимые уровни астении согласно шкале MFI-20 [151].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В ретроспективное исследование было включено 153 пациента с АТ, проходивших амбулаторное и/или стационарное лечение в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева УКБ №3 Клинического центра федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в период с октября 2021 года по февраль 2025 года.

Критерии включения пациентов:

1. Возраст пациента старше 18 лет;
2. Диагноз АТ, установленный в соответствии с классификационными критериями ACR (1990 и/или 2022 г.) и/или определением, принятом на согласительной конференции в Чапел-Хилле (2012 г.) [202, 37, 34].

2.2 Этическая сторона исследования

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964г ., с последующими дополнениями, включая версию 2000 г.) и отраженных в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях.

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ на заседании от 26.10.2023 (протокол №19-23).

2.3 Сбор данных

На момент включения в исследование оценивали:

1. Демографические показатели: пол, возраст;
2. Сопутствующие заболевания: АГ, ИБС, ОНМК и СД в анамнезе, СД, ХСН, наличие остеопороза и ожирения с оценкой индекса массы тела (ИМТ);
3. Данные визуализирующих методов исследования, лабораторные показатели, оценка качества жизни по опросникам SF-36, EQ-5D-5L.
4. Жалобы пациентов: перемежающаяся хромота конечностей, боли в проекции сонных артерий, лихорадка, артралгии, миалгии, эпизоды потери сознания, головокружение, головная боль.
5. Данные объективного осмотра: шум при аускультации крупных артерий (аорта, ОСА, ПКЛА, подмышечные, плечевые, почечные, подвздошные, бедренные артерии), снижение или отсутствие пульса при объективном обследовании на ОСА, ПКЛА, подмышечных, плечевых, лучевых, бедренных, подколенных, задних большеберцовых артериях или тыльных артериях стопы; разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст.
6. Препараты для лечения АТ (ГКС, БПВП, ГИБП) и сопутствующих заболеваний.

2.4 Оценка лабораторных и инструментальных показателей

Забор венозной крови у пациентов для анализа проводили из кубитальной вены натошак.

На момент включения в исследование и при динамическом наблюдении не реже 1 раза в 6 месяцев оценивали:

1. Маркеры воспаления: СОЭ по методу Вестергрена, СРБ (иммунотурбидиметрический высокочувствительный метод);
2. Биохимический анализ крови: креатинин (энзиматический метод, технология Architect, Abbott) с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ;

3. Общий анализ крови;
4. Общий анализ мочи;
5. Данные инструментальных методов обследования: УЗДГ БЦА, КТА БЦА, брюшной аорты и ее ветвей, эхокардиография.

УЗИ проводилось посредством медицинской диагностической ультразвуковой системы Logiq S8.

ЭхоКГ проводилось посредством медицинской диагностической ультразвуковой системы Logiq S8, «ДжиИ Ультрасаунд Корея, Лтд», регистрационное удостоверение №ФСЗ 2011/11249

КТ-ангиография БЦА, брюшной аорты и ее ветвей проводилась на рентгеновском компьютерном томографе Aquilion Prime, «Тошиба Медикал Системз Корпорейшн», Япония, регистрационное удостоверение №ФСЗ 2011/09849.

2.5 Оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов

Мы анализировали все случаи лечения ГИБП, которые у части больных могли применяться последовательно. Способы применения иФНО- α : инфликсимаб вводили внутривенно в дозе 3–5 мг/кг (200–300 мг) каждые 4–8 недель; адалимумаб применяли подкожно в стандартной дозе 40 мг каждые 2 недели; индукционный курс цертолизумаба пэгола состоял из трех последовательных подкожных введений препарата по 400 мг каждые 2 недели, затем следовала длительная терапия препаратом в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели; этанерцепт применяли подкожно в дозе 25 мг в неделю; голимумаб вводили подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 4 недели. Способы использования иИЛ-6: внутривенные инфузии тоцилизумаба проводили в дозе 8 мг/кг (400–744 мг) каждые 4 недели либо применяли в подкожной форме в дозе 162 мг еженедельно; левилимаб вводили подкожно в дозе 162 мг 1–2 раза в неделю; олокизумаб применяли в дозе 65 мг 1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели в подкожной форме;

ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель. Из группы ингибиторов Янус-киназ применяли упадацитиниб внутрь по 15 мг 1 раз в сутки.

В качестве критериев эффективности определяли частоту достижения ремиссии, рецидивов АТ и стероид-сберегающее действие. Активность заболевания оценивали с использованием критериев Национального института здравоохранения (НИН, National Institute of Health) США [127]: 1) общие признаки воспаления (лихорадка, боль в суставах и др.); 2) повышение уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, СРБ и др.) при отсутствии инфекций или злокачественных новообразований; 3) развитие клинически значимой сосудистой недостаточности (низкий или отсутствующий пульс на конечностях, асимметричное АД и т. д.); 4) признаки прогрессирования артериального поражения (например, стенозы или дилатации) по данным визуализирующих методов диагностики. Максимальное количество баллов по шкале НИН – 4. При значении ≥ 2 баллов заболевание считается активным.

Для оценки патологических изменений сосудов использовались следующие визуализирующие методы: КТА, МРА, ПЭТ/КТ и/или УЗДГ артерий. Критериями достижения ремиссии АТ считали исчезновение клинических и лабораторных (прежде всего нормализация содержания СРБ) признаков воспаления при отсутствии прогрессирования поражения артерий по данным визуализирующих методов. Рецидивом считали повышение уровня воспалительных маркеров (СРБ, СОЭ) после периода ремиссии или появление новых патологических изменений, связанных с АТ. Стероид-сберегающее действие оценивали по степени снижения дозы ГКС (в пересчете на преднизолон) в период терапии ГИБП.

2.6 Оценка качества жизни

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросников SF-36 и EQ-5D-5L.

Для преобразования результатов заполнения опросника SF-36 в числовые значения применялись специализированные расчетные формулы. В соответствии с

методикой, каждому домену качества жизни соответствовал определенный набор вопросов. Путем подстановки числовых значений, соответствующих ответам респондентов, в заранее определенные формулы, производился расчет искомых показателей для каждой из восьми шкал качества жизни. На заключительном этапе осуществлялось вычисление суммарных показателей здоровья, характеризующих физический (PCS, Physical Component Summary) и психологический (MCS, Mental Component Summary) компоненты здоровья. PCS включал в себя следующие домены: физическое функционирование (PF, Physical Functioning), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP, Role-Physical Functioning), интенсивность боли (BP, Bodily Pain), общее состояние здоровья (GH, General Health). MCS составили жизненная активность (VT, Vitality), социальное функционирование (SF, Social Functioning), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE, Role-Emotional), психическое здоровье (MH, Mental Health).

В соответствии с методикой SF-36, ответы на вопросы преобразуются в баллы, варьирующиеся в диапазоне от 0 до 100 для каждой из шкал. На основании полученных значений формируются два суммарных показателя – MCS и PCS.

Опросник EQ-5D-5L состоит из двух частей. Первая часть представляет собой инструмент оценки, состоящий из пяти разделов, каждый из которых предназначен для оценки одного из ключевых аспектов качества жизни, связанных со здоровьем (подвижность, уход за собой, привычная повседневная активность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия). В каждом разделе респонденту предлагается выбрать один из пяти уровней, отражающих степень выраженности проблем: уровень 1 – нет нарушений, уровень 2 – небольшие нарушения, уровень 3 – умеренные нарушения, уровень 4 – значительные нарушения, уровень 5 – крайняя степень нарушений. Совокупность ответов формирует индивидуальный профиль качества жизни пациента. Вторая часть опросника представлена 20-сантиметровой вертикальной визуальной аналоговой шкалой, градуированной от 0 до 100, предназначенной для субъективной оценки общего состояния здоровья.

2.7 Оценка распространенности и факторов риска сердечно-сосудистых событий и хронической болезни почек

Данные о ССС в анамнезе пациентов, включая время и тип ОНМК (мозгового инсульта) и ИМ, были получены из медицинской документации. Реваскуляризация периферических и коронарных артерий не учитывалась в качестве ССС. Вовлечение в патологический процесс почечной артерии устанавливали на основании данных визуализации (КТА, МРА, ПЭТ/КТ и/или УЗДГ). ХБП диагностировали в соответствии с критериями Инициативы по улучшению глобальных исходов болезней почек (KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes) и Ассоциации нефрологов России: (1) любые клинические признаки поражения почек, сохраняющиеся в течение ≥ 3 мес, (2) структурные изменения в почках или (3) снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение ≥ 3 мес, независимо от наличия других признаков поражения почек [27, 209, 126]. Ввиду особенностей течения заболевания, поражение сосудов почек не учитывалось в качестве структурных изменений при оценке распространенности ХБП среди пациентов с АТ. Наличие артериальной гипертензии регистрировали на основании стойкого повышения систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., гиперхолестеринемии – повышения сывороточного уровня общего холестерина $> 5,0$ ммоль/л.

2.8 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Нормальность распределения количественных данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Все переменные представлены как среднее \pm среднеквадратическое отклонение или медиана (интерквартильный размах) для непрерывных переменных в зависимости от типа распределения. Данные для категориальных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в

процентах. Сравнение количественных показателей в двух группах производилось при помощи t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального) для независимых групп и критерия Вилкоксона для зависимых групп. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Расчет отношений шансов (ОШ) для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода и ССС, проводился с помощью логистической регрессионной модели. Для оценки связи между факторами риска и величиной СКФ, а также факторами, ассоциированными с компонентами SF-36, использовали модель многомерной линейной регрессии с обратным пошаговым отбором. Данные о времени до события оценивали с использованием метода Каплана-Майера. Достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Первичными конечными точками в исследовании были ССС (ОНМК и/или ОКС), ХБП, вторичными – летальный исход, снижение качества жизни, оцененного с использованием опросников SF-36, EQ-5D-5L.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-лабораторные проявления у пациентов с артериитом Такаясу

В анализ было включено 153 пациента с АТ, в том числе 145 женщин и 8 мужчин, с возрастом дебюта заболевания 29 (10; 36) лет (Таблица 5). Наиболее часто у пациентов регистрировался V ангиографический тип АТ, при котором поражаются грудная аорта, брюшная аорта и их ветви. Медиана продолжительности заболевания составила 7 (4; 13) лет.

Таблица 5 – Общая характеристика когорты

Показатель	Значения (n=153)
Возраст постановки диагноза, г	29 (10; 36)
Дебют заболевания <18 лет, n (%)	23 (15)
Продолжительность заболевания, г	7 (4; 13)
Женщины, n (%)	145 (95)
Ангиографический тип	
I	28 (18)
II	17 (11)
III	5 (3)
IV	2 (1)
V	101 (66)
Сопутствующие заболевания	
АГ, n (%)	103 (67)
СД, n (%)	8 (5)
Дислипидемия, n (%)	97 (63)
Симптомы в дебюте заболевания	
Переменяющаяся хромота верхних или нижних конечностей, n (%)	55 (36)
Разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст., n (%)	76 (50)
Снижение или отсутствие пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях, n (%)	87 (57)
Стенокардия, n (%)	32 (21)
Патологические сосудистые шумы при аускультации крупных артерий, n (%)	73 (48)

Продолжение Таблицы 5

Снижение или отсутствие пульса на сонной артерии либо болезненность в области сонной артерии, n (%)	114 (75)
Лихорадка, n (%)	81 (53)
Артралгия, n (%)	38 (25)
Миалгия, n (%)	15 (10)
Синкопе, n (%)	29 (19)
Головокружение, n (%)	47 (31)
Головная боль, n (%)	67 (44)
Внезапная потеря зрения, n (%)	23 (15)
Лабораторная диагностика в дебюте заболевания	
СОЭ, мм/ч	50 (35; 60)
СРБ, мг/л	48 (20; 90)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9 (7; 11)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	348 (283; 479)
Гемоглобин, г/л	112 (97; 125)
Анемия, n (%)	78 (51)

В дебюте заболевания более чем у половины пациентов выявлялись специфические проявления АТ: разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст., снижение или отсутствие пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях, снижение или отсутствие пульса на сонной артерии либо болезненность в области сонной артерии. Среди неспецифических симптомов чаще всего наблюдались лихорадка и головная боль. Несмотря на молодой возраст пациентов, у большей части была выявлена АГ и дислипидемия. Характерными лабораторными проявлениями у пациентов были признаки острофазового воспаления (повышение СРБ и СОЭ), в половине случаев была выявлена анемия.

У 23 (15%) пациентов диагноз был поставлен в детском или подростковом возрасте (<18 лет), медиана постановки диагноза 16 (14; 16) лет. Особенностью детского и подросткового вариантов АТ являлась более высокая частота выявления лихорадки в дебюте и V ангиографического типа АТ, остальные проявления в

начале заболевания не отличались от пациентов с дебютом во взрослом возрасте (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение пациентов с дебютом заболевания в детском и во взрослом возрасте

Показатель	Дебют заболевания в детском возрасте (n=23)	Дебют заболевания во взрослом возрасте (n=130)	p
Возраст постановки диагноза, г	16 (14; 16)	31 (25; 38)	—
Женщины, n (%)	22 (96)	123 (94)	1,000
Ангиографический тип			
I	0 (0)	28 (22)	—
II	3 (13)	14 (11)	0,723
III	0 (0)	5 (4)	—
IV	0 (0)	2 (2)	—
V	20 (87)	81 (62)	0,030
Лабораторная диагностика в дебюте АТ			
СОЭ, мм/ч	55 (25; 60)	49 (35; 62)	0,805
СРБ, мг/л	50 (17; 90)	29 (15; 67)	0,425
Реваскуляризация, n (%)	5 (22)	31 (24)	1,000
АГ, n (%)	16 (70)	87 (67)	1,000
ССС (ОНМК/ИМ), n (%)	3 (13)	23 (18)	0,767
ХБП в конце наблюдения, n (%)	4 (17)	29 (22)	0,599
Симптомы в дебюте заболевания			
Перемежающаяся хромота верхних или нижних конечностей, n (%)	6 (26)	49 (38)	0,349
Разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст., n (%)	11 (48)	65 (50)	1,000
Снижение или отсутствие пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях, n (%)	14 (61)	73 (56)	0,820
Стенокардия, n (%)	6 (26)	26 (20)	0,580
Патологические сосудистые шумы при аускультации крупных артерий, n (%)	12 (52)	61 (47)	0,658
Снижение или отсутствие пульса на сонной артерии либо болезненность в области сонной артерии, n (%)	19 (83)	95 (73)	0,599

Продолжение Таблицы 6

Лихорадка, n (%)	17 (74)	64 (49)	0,040
Артралгия, n (%)	5 (22)	33 (25)	0,799
Миалгия, n (%)	2 (9)	13 (10)	1,000
Синкопе, n (%)	6 (26)	23 (18)	0,387
Головокружение, n (%)	3 (13)	44 (34)	0,052
Головная боль, n (%)	11 (48)	56 (43)	0,820
Внезапная потеря зрения, n (%)	2 (9)	21 (16)	0,530

У нескольких пациентов помимо АТ были диагностированы другие аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания: болезнь Крона (n=2), анкилозирующий спондилит (n=1), ревматоидный артрит (n=1), псориаз (n=2).

Всем 153 пациентам проводилась инструментальная диагностика для визуализации артерий: УЗДГ и/или КТА, и/или МРА, и/или ПЭТ/КТ (Рисунок 1).

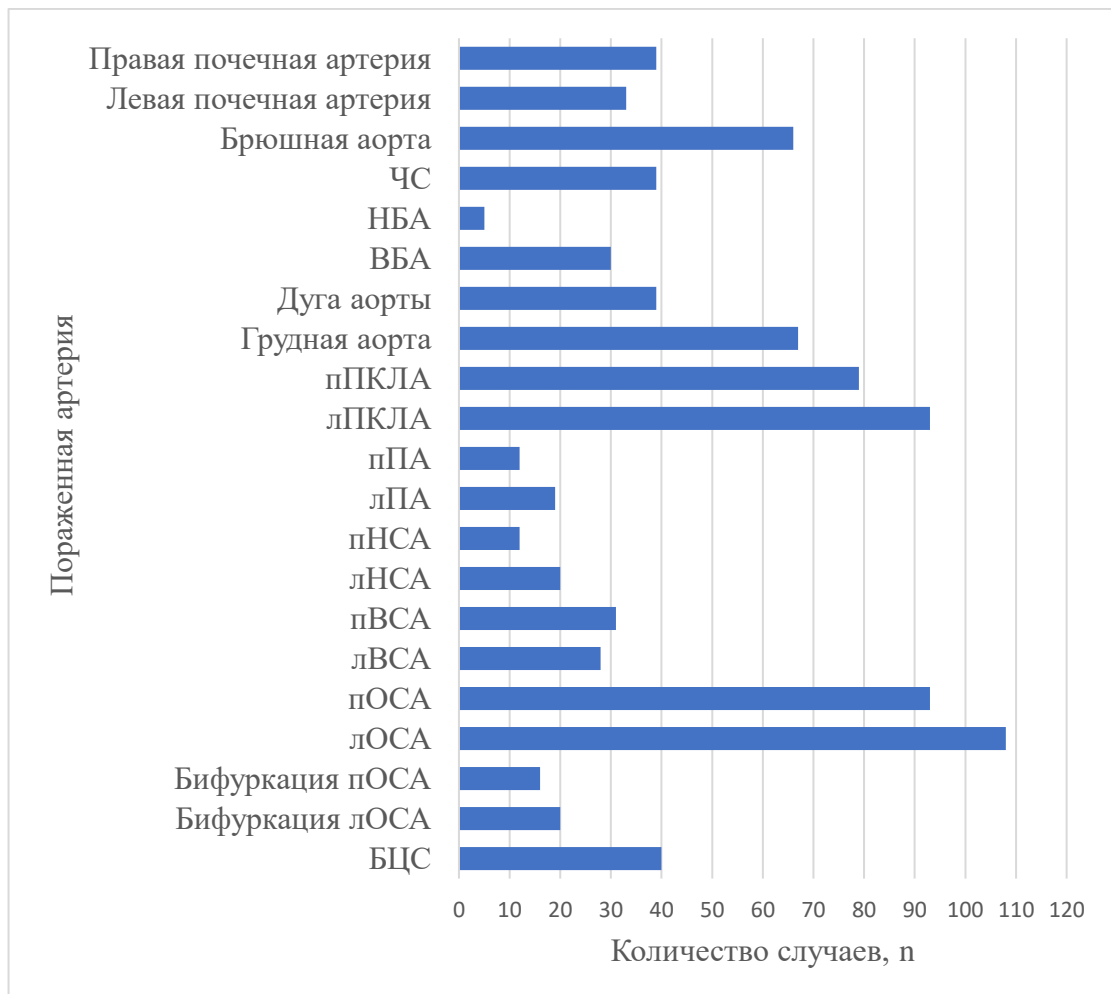


Рисунок 1 – Количество случаев вовлечения в патологический процесс грудной аорты, брюшной аорты и их ветвей у пациентов с АТ

Поражение грудной аорты было выявлено у 67 (44%) пациентов, дуги аорты – у 39 (25%). Из ветвей дуги аорты чаще всего в патологический процесс были вовлечены лОСА (n=108, 71%) и пОСА (n=93, 61%), лПКЛА (n=93, 61%) и пПКЛА (n=79, 51%).

Также выявлялось поражение брюшной аорты (n=66, 43%) и ее ветвей: ВБА (n=30, 20%), НБА (n=5, 3%), ЧС (n=39, 25%), левой (n=33, 22%) и правой (n=39, 25%) почечных артерий. У 3 пациентов было выявлено поражение легочного ствола.

За время наблюдения 34 (22%) пациентам было проведено 54 вмешательства с целью реваскуляризации периферических (n=51) и коронарных (n=3) артерий (Таблица 7).

Таблица 7 – Реваскуляризация у пациентов с АТ за время наблюдения

Показатель	Значения
Шунтирование	
Аорто-аортальное шунтирование	4
Аортонисходящее-общесонное шунтирование	1
Сонно-подмышечное шунтирование	1
Подключично-сонное шунтирование	1
Подключично-подмышечное шунтирование	1
Аортопочечное шунтирование	1
ВБА	1
Почечная артерия	1
Эндартерэктомия	
ВСА	2
Стентирование	
Левая коронарная артерия	2
Передняя межжелудочковая ветвь	1
БЦС	1
ПКЛА	2
Подвздошная артерия	2
Почечная артерия	2
Протезирование	
Восходящий отдел аорты	4
Брюшная аорта	2
ОСА	2
Аорто-внутреннесонное протезирование	1

Продолжение Таблицы 7

Аорто-общесонное протезирование	3
Подключично-внутреннесонное протезирование	1
Подключично-наружнесонное протезирование	1
Общесонно-наружнесонное протезирование	2
Общесонно-внутреннесонное протезирование	2
Сонно-подключичное протезирование	5
Общеподвздошно-почечное протезирование	1
Почечная артерия	2
ЧС	1
Транслюминальная баллонная ангиопластика	
ОСА	1
Почечная артерия	1
ЧС	1
Лапароскопическая декомпрессия ЧС	1

Наиболее часто среди всех оперативных вмешательств пациентам с АГ выполняли протезирование (n=27, 50%), шунтирование (n=11, 20%), стентирование (n=10, 18%). Наибольшее число оперативных вмешательств было направлено на реваскуляризацию грудной аорты и ее ветвей (n=38, 70%).

Таким образом, более чем у половины пациентов в дебюте заболевания наблюдались специфические проявления АГ (разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст., снижение или отсутствие пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях, снижение или отсутствие пульса на сонной артерии либо болезненность в области сонной артерии), среди неспецифических симптомов чаще всего наблюдались лихорадка и головная боль. Лабораторно в начале заболевания выявлялось повышение СРБ и ускорение СОЭ. У большей части пациентов была выявлена АГ и/или дислипидемия. Наиболее часто регистрировался V ангиографический тип АГ (поражение всей аорты и ее ветвей). Преимущественно в патологический процесс были вовлечены ОСА и ПКЛА. У пациентов с дебютом заболевания в возрасте до 18 лет более часто отмечалась лихорадка и V ангиографический тип АГ. Реваскуляризация была проведена 34 (22%) пациентам (всего 54 вмешательства), при этом наиболее частым типом оперативного вмешательства была реваскуляризация грудной аорты и ее ветвей.

3.2 Распространенность и факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериитом Такаясу

У 26 (17%) из 153 пациентов было зарегистрировано 33 ССС: 30 инсультов и 3 ИМ. У 17 (11%) пациентов ССС предшествовало установлению диагноза АТ, пять случаев способствовали постановке диагноза АТ. В остальных случаях ССС наблюдали после установления диагноза АТ (Таблица 8).

За 1249 человеко-лет наблюдения было 14 ИМ или ОНМК (11,21 случаев на 1000 человеко-лет). Данные пациентов с первым ССС, установленными до установления диагноза АТ, были исключены из анализа заболеваемости.

До возникновения ССС менее половины пациентов, перенесших инсульт, принимали иммуносупрессивную терапию. Антигипертензивную терапию принимали 12 (40%) пациентов, 11 (37%) пациентов принимали антикоагулянтную или антитромботическую терапию и 7 (23) пациентов – статины.

Было зарегистрировано 4 летальных исхода: в одном случае вследствие осложнений COVID-19, в другом из-за осложнений холецистэктомии. Два пациента скончались в исходе ССС (ИМ и инсульт). 10-летняя выживаемость составила 96%.

Таблица 8 – Сердечно-сосудистые события у пациентов с АТ

Показатель	Значения
ССС (ИМ, инсульт)	
Количество событий	33
Возраст на момент первого ССС	33 (25; 42)
Количество случаев на 1000 человеко-лет	11,21 (6,12; 18,81)
Лечение до ОНМК	
ГКС, n (%)	13 (43)
БПВП, n (%)	11 (37)
ГИБП, n (%)	2 (6)
Статины, n (%)	7 (23)
Антигипертензивная терапия, n (%)	12 (40)
Антикоагулянтная/антитромботическая терапия, n (%)	11 (37)
Инсульт	

Продолжение Таблицы 8

Количество событий, n	30
Ишемический инсульт, n (%)	19 (63)
Геморрагический инсульт, n (%)	1 (3)
Вторичная ишемия при геморрагическом инсульте, n (%)	1 (3)
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, n (%)	1 (3)
Неизвестно, n (%)	8 (27)
Возраст на момент первого инсульта, г	32 (25; 40)
Постановка диагноза АТ до инсульта, n (%)	14 (47)
Инсульт до постановки диагноза АТ, n (%)	16 (53)
Инфаркт миокарда	
Количество событий, n (%)	3 (2)
Возраст на момент ИМ, г	41 (41; 51)
Постановка диагноза АТ до ИМ, n (%)	2 (67)
ИМ до постановки диагноза АТ, n (%)	1 (33)
Смертность	
Количество случаев, n (%)	4 (3)
Количество случаев на 1000 человеко-лет	3,2 (0,9; 8,2)
Возраст, г	33 (28; 37)
Причина смерти	
COVID-19, n (%)	1 (1)
Осложнения холецистэктомии, n (%)	1 (1)
ИМ/инсульт, n (%)	2 (1)

В Таблице 9 указаны основные факторы риска сердечно-сосудистой патологии, которые были выявлены у пациентов с АТ.

Таблица 9 – Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у 153 пациентов с АТ

Показатель	Значения
Курение	
Некурящие, n (%)	64 (42)
Курение в анамнезе (отказ от курения), n (%)	17 (11)
Продолжают курить, n (%)	8 (5)
Неизвестно, n (%)	64 (42)
Дислипидемия, n (%)	97 (63)
АГ, n (%)	103 (67)
СД, n (%)	8 (5)
ИМТ, кг/м ²	24 (20; 28)
Нормальная масса тела (≤ 24.9 кг/м ²), n (%)	88 (58)
Избыточная масса тела (25-29.9 кг/м ²), n (%)	36 (23)

Продолжение Таблицы 9

Ожирение (≥ 30 кг/м ²), n (%)	24 (16)
Неизвестно, n (%)	5 (3)

У 6 (4%) пациентов, перенесших инсульт, развился повторный инсульт через 59 (43; 67) месяцев. Из них у 4 пациентов первый инсульт был зарегистрирован до постановки диагноза АТ (Таблица 10). У этих пациентов диагностика и, соответственно, начало лечения произошли через 6 (4; 9) месяцев после первого ССС. У пяти пациентов произошел повторный ССС в виде ишемического инсульта, у одного пациента тип инсульта остался неопределенным. У одного пациента после первого инсульта был диагностирован антифосфолипидный синдром и тромбофилия.

Таблица 10 – Характеристики пациентов с повторным ССС (n=6)

Показатель	Значения
Время между двумя ССС, мес	59 (43; 67)
Первое ССС до постановки диагноза АТ, n (%)	4 (67%)
Лечение между двумя ССС	
ГКС, n (%)	6 (100%)
БПВП	3 (50%)
Метотрексат, n (%)	2 (33%)
Циклофосфамид, n (%)	1 (17%)
ГИБП, n (%)	1 (17%)

Более чем у половины пациентов (n=17, 52%) ССС произошли до постановки АТ и в течение года после установления диагноза. Наблюдались два максимума возникновения ССС: в период за год до постановки диагноза и через 3-5 лет после установления диагноза (Рисунок 2). На Рисунке 3 приведена кривая Каплана-Майера относительно выживаемости без ССС во время наблюдения за пациентами с АТ. Однолетняя выживаемость без ССС составила 95%, пятилетняя выживаемость без ССС – 92%, 10-летняя выживаемость без ССС – 87%.

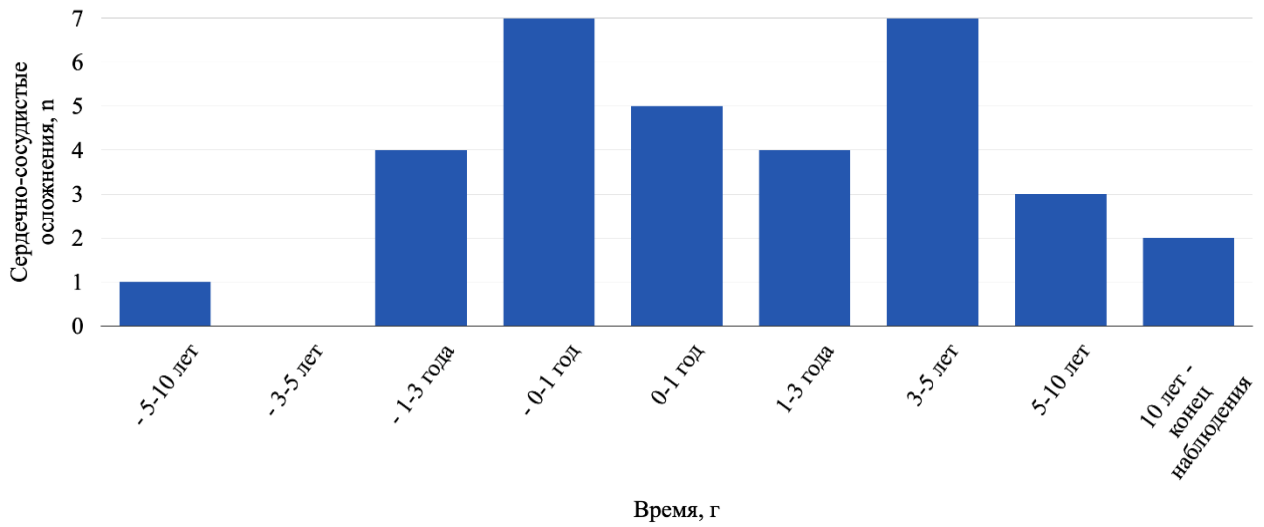


Рисунок 2 – Время возникновения ССС относительно времени постановки диагноза АТ

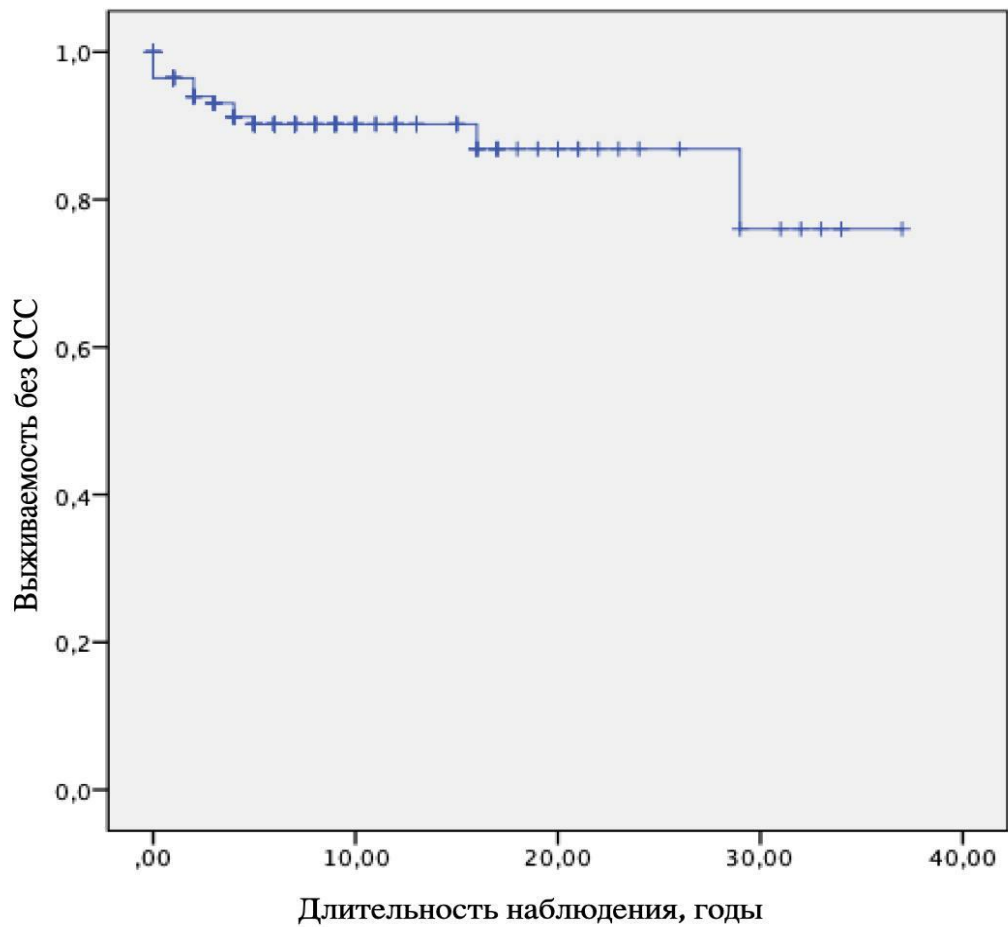


Рисунок 3 – Кривая Каплана-Майера, выживаемость без ССС в ходе наблюдения за пациентами с АТ

При сравнении пациентов, перенесших ССС, с пациентами без ССС значимых различий возрасте постановки диагноза, частоте возникновения сопутствующих заболеваний (дислипидемия, АГ, СД), ИМТ выявлено не было (Таблица 11). Среди пациентов с ССС оказалось значимо больше мужчин. У пациентов с ССС среди клинических симптомов чаще встречались стенокардия, появление остальных критериальных симптомов АТ не различалась между группами; также не было выявлено значимых различий в выявлении V ангиографического типа АТ и в уровне острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) в дебюте заболевания. Пациентам с АТ и ССС чаще проводилась реваскуляризация периферических артерий.

Зарегистрированных летальных исходов было значимо больше в группе пациентов с АТ и ССС (3 из 26), чем в группе пациентов с АТ без ССС (1 из 116).

Таблица 11 – Сравнение пациентов с АТ, перенесших ССС, с пациентами без ССС

Характеристики	Пациенты с ССС (n = 26)	Пациенты без ССС (n = 127)	p
Женщины, n (%)	20 (77)	112 (88)	<0,001
Возраст на момент постановки диагноза, годы	31 (26; 40)	29 (20; 35)	0,241
Продолжительность заболевания, г	6 (4; 14)	7 (3; 13)	0,788
Дислипидемия, n (%)	16 (62)	81 (64)	0,827
АГ, n (%)	21 (81)	82 (65)	0,167
СД, n (%)	2 (8)	6 (5)	0,624
ИМТ, кг/м ²	23 (20; 28)	24 (20; 28)	0,861
Ангиографически V тип, n (%)	21 (81)	80 (63)	0,082
Терапия БПВП, n (%)	25 (96)	115 (91)	0,698
Терапия ГИБП, n (%)	11 (42)	53 (42)	1,000
Симптомы в дебюте заболевания			
Перебегающая хромота верхних или нижних конечностей, n (%)	12 (46)	43 (34)	0,254
Разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст., n (%)	13 (50)	63 (41)	1,000
Снижение или отсутствие пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях, n (%)	17 (65)	70 (46)	0,274
Стенокардия, n (%)	14 (54)	18 (14)	< 0,001

Продолжение Таблицы 11

СРБ в дебюте, мг/л	17 (11; 33)	36 (16; 73)	0,077
СОЭ в дебюте, мм/ч	45 (34; 55)	50 (35; 63)	0,505
Реваскуляризация периферических артерий, n (%)	11 (42)	25 (20)	0,022
Смерть, n (%)	3 (12)	1 (1)	0,016

При использовании однофакторной логистической регрессии с развитием ССС был связан пол пациентов и выполнение реваскуляризации периферических артерий (Таблица 12). В многофакторной модели оба фактора подтвердили свою значимость. Остальные факторы, в том числе возраст дебюта АТ, продолжительность наблюдения за пациентами, ИМТ, сопутствующие заболевания (СД, АГ) не были значимо ассоциированы с развитием ССС у больных АТ. Прием ГИБП также не оказался связан с ССС.

Таблица 12 – Факторы, ассоциированные с ССС у пациентов с АТ – однофакторная и многофакторная логистическая регрессия

Характеристики	ОШ	95% ДИ		p
Однофакторная логистическая регрессия				
Продолжительность наблюдения	1,000	0,951	1,052	0,990
Возраст на момент постановки диагноза	0,975	0,936	1,020	0,220
Пол	18,750	3,535	99,450	<0,001
Индекс массы тела	1,007	0,929	1,090	0,860
Сахарный диабет	1,681	0,320	8,831	0,540
Артериальная гипертензия	0,434	0,153	1,228	0,116
Реваскуляризация периферических артерий	0,338	0,138	0,824	0,017
Прием БПВП	0,383	0,048	3,085	0,367
Прием ГИБП	1,018	0,433	2,395	0,968
Многофакторная логистическая регрессия				
Пол	18,414	3,338	101,580	<0,001
Реваскуляризация периферических артерий	0,341	0,131	0,889	0,028

Таким образом, из 153 пациентов с АТ у 26 (17%) было зафиксировано 33 ССС, включая 30 инсультов и 3 ИМ. У 6 (4%) пациентов наблюдался повторный инсульт в среднем через 59 (43; 67) месяцев после первого. Более чем у половины

пациентов (n=17, 52%) ССС произошли до постановки АТ и в течение года после его установления. Наблюдались два пика возникновения ССС: в период за год до постановки диагноза и через 3-5 лет после установления диагноза. Среди пациентов с ССС было значимо больше мужчин и в дебюте чаще обнаруживалась стенокардия, также у пациентов этой группы было зарегистрировано больше реваскуляризаций и летальных исходов. В однофакторной логистической регрессионной модели с развитием ССС оказались связаны пол и проведение реваскуляризации периферических артерий, в многофакторной логистической регрессионной модели оба этих фактора сохранили статистическую значимость. За период наблюдения зарегистрировано 4 летальных исхода: два в исходе ССС, один вследствие осложнений COVID-19 и один после холецистэктомии.

Клинический случай № 1

Пациентку Е. в 2016 году в возрасте 42 лет стали беспокоить загрудинные боли, усиливающиеся при физической нагрузке. Пациентка была госпитализирована в стационар, где был диагностирован ИМ. Пациентке была проведена коронарография, выявлен стеноз устья ствола левой коронарной артерии 90%, выполнена ангиопластика и стентирование ствола левой коронарной артерии. Назначена двойная антиагрегантная терапия, аторвастатин, бисопролол, лозартан. После стентирования боли в грудной клетке не беспокоили.

Спустя год, в 2017 году, стала отмечать преходящую тяжесть и боль в ногах при физической нагрузке, которая проходила в покое. Постепенно данные симптомы нарастали. В апреле 2018 года было проведено УЗДГ сосудов нижних конечностей, по результатам которого были выявлены признаки окклюзии аорто-подвздошного сегмента правой нижней конечности и субокклюзии аорто-подвздошного сегмента левой нижней конечности. В мае 2018 года стала отмечать появление слабости, периодически повышение АД. В середине мая возник эпизод боли в эпигастральной области с иррадиацией в обе руки, в связи с чем была госпитализирована в стационар по скорой медицинской помощи. Была проведена коронарография, выявлен рестеноз ствола левой коронарной артерии до 95%, стеноз передней нисходящей артерии до 50%, была проведена баллонная

ангиопластика и стентирование ствола левой коронарной артерии стентом без лекарственного покрытия. При обследовании по данным эхокардиографии: аорта уплотнена, не расширена. Выявлено уплотнение створок митрального и аортального клапанов, диастолическая дисфункция левого желудочка по 1 типу. Фракция выброса составила 57%. Было рекомендовано продолжить прием двойной антиагрегантной терапии, аторвастатина, бисопролола, верошпирона.

В июне 2018 года при обследовании данных за антифосфолипидный синдром не было обнаружено; антинуклеарный фактор 1:160. По результатам дуплексного сканирования с цветным картированием брюшной аорты и подвздошных артерий от июля 2018 года были выявлены признаки атеросклероза брюшной аорты, подвздошных артерий, стеноз левой общей подвздошной артерии до 75%, стеноз правой общей подвздошной артерии до 85%.

В сентябре 2018 года в отделении сосудистой хирургии была проведена левосторонняя эверсионная каротидная эндартерэктомия. Во время госпитализации было выполнено дуплексное сканирование с цветным картированием БЦА, по результатам которого был выявлен стеноз лВСА до 75% и гемодинамически незначимая деформация дистального отдела пВСА. По данным КТ сосудов шеи и головного мозга с контрастированием была выявлена субокклюзия лВСА в луковице, деформация правой ВСА. После выполнения левосторонней эверсионной каротидной эндартерэктомии по данным контрольного дуплексного сканирования лВСА полностью проходима. Было рекомендовано обследование и лечение у ревматолога.

В ноябре-декабре 2018 года пациентка находилась на стационарном лечении в ревматологическом отделении в клинике имени Е.М. Тареева. При обследовании лабораторно было выявлено повышение воспалительных маркеров: СОЭ 34 мм/ч, СРБ 32 мг/л. По данным КТ-ангиографии внутривенным контрастированием были выявлены субтотальные стенозы обеих общих подвздошных артерий и внутренней подвздошной артерии слева. По результатам УЗДГ: состояние после операции на сонных артериях слева; стеноз дистального отдела лОСА и ее бифуркации до 35% брюшной аорты; признаки гемодинамически незначимого стеноза ВБА. Был

установлен диагноз АТ, назначена терапия преднизолоном в дозе 40 мг в сутки, метотрексатом 10 мг в неделю с постепенным повышением до 20-25 мг в неделю.

После госпитализации в отношении терапии следовала всем рекомендациям, наблюдалась у врача по месту жительства. К апрелю 2019 года доза преднизолона была снижена до 20 мг в сутки, продолжала прием метотрексата в дозе 20 мг в неделю, также принимала клопидогрел (75 мг), ацетилсалициловую кислоту (100 мг), пантопразол (20 мг), карведилол (12.5 мг), лозартан (25 мг).

В дальнейшем пациентка продолжала снижение преднизолона при приеме метотрексата в дозе 20 мг/нед. Однако при попытках снижения дозы преднизолона менее 15 мг в сутки регистрировались рецидивы заболевания. С целью профилактики прогрессирования болезни, снижения рисков осложнений на фоне лечения ГКС, по жизненным показаниям, было рекомендовано начать терапию цертолизумаба пеголом. После госпитализации был проведен индукционный курс цертолизумаба пеголом 400 мг 1 раз в 2 недели трижды подкожно, затем – по 200 мг 1 раз в 2 недели длительно. В результате усиления терапии препаратом из группы ГИБП удалось снизить дозу преднизолона до 5 мг в сутки, рецидивы заболевания далее не регистрировались.

На данный момент пациентка продолжает наблюдаться в клинике имени Е.М. Тареева. В результате регулярного приема иммуносупрессивной терапии у пациентки длительно сохраняется медикаментозная ремиссия заболевания, повторные ССС не регистрировались.

3.3 Распространенность и факторы риска хронической болезни почек у пациентов с артериитом Такаясу

Визуализация почечных артерий была проведена 134 пациентам с помощью разных методов (УЗДГ и/или КТА, и/или МРА, и/или ПЭТ/КТ). Признаки поражения почечной артерии в рамках основного заболевания определялись у 49 (37%) пациентов, в том числе двустороннее поражение – у 23 (17%), одностороннее вовлечение почечных артерий – у 26 (19%) (Рисунок 4).

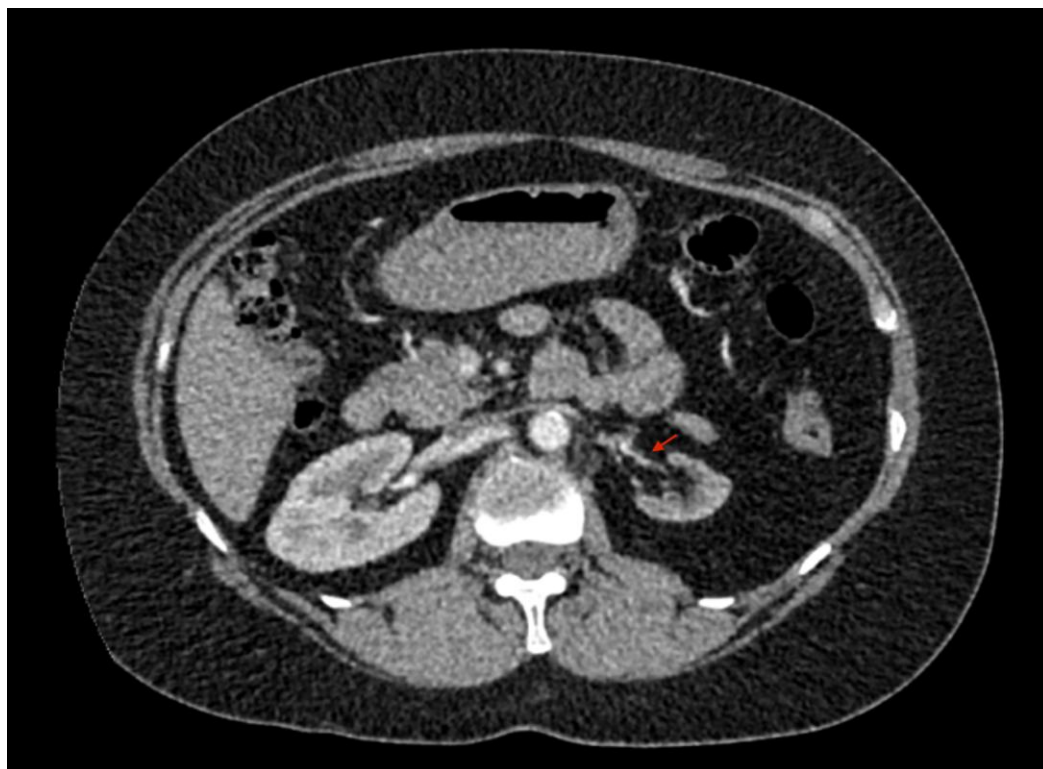


Рисунок 4 – МСКТ-ангиография с внутривенным контрастированием. Окклюзия верхней левой почечной артерии с развитием коллатералей у пациентки с удвоением почечной артерии. Атрофия средне-верхних отделов левой почки

При сравнении пациентов с вовлечением в патологический процесс хотя бы одной почечной артерии с пациентами без патологии почечных артерий не было выявлено различий в уровне СКФ. Однако у пациентов с поражением почечной артерии чаще регистрировалась АГ и диагноз был установлен в более раннем возрасте (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение характеристик пациентов с поражением почечной артерии с пациентами без вовлечения почечной артерии

Характеристики	Пациенты с поражением почечной артерии (n=49)	Пациенты без поражения почечной артерии (n=85)	p
СКФ в конце наблюдения, мл/мин/1,73 м ²	96 (79; 109)	88 (79; 100)	0,328
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (82)	51 (60)	0,012

Продолжение Таблицы 13

Возраст на момент дебюта, г	20 (16; 31)	30 (25; 36)	0,012
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²	5 (10)	5 (6)	0,496

Диагноз ХБП в соответствии с критериями KDIGO и Ассоциации нефрологов России среди 153 пациентов с АГ был установлен в 33 (22%) случаях (Таблица 14). При этом у 10 (7%) пациентов было зарегистрировано снижение СКФ по СКD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м² в конце наблюдения, у двух пациенток была выявлена протеинурия.

Таблица 14 – Частота проявлений поражения почек у пациентов с АГ (n=153)

Параметр	Значение
СКФ в конце наблюдения, мл/мин/1,73 м ² , n (%)	
≥90,0	77 (50)
60-89,9	66 (44)
45-59,9	5 (3)
30-44,9	5 (3)
15-29,9	0
<15,0	0
Протеинурия, n (%)	2 (1)
Протеинурия, г/л	1,78 (1,18; 2,39)
Структурные аномалии, n (%)	26 (17)
Кисты, n (%)	18 (12)
Ангиолипома, n (%)	1 (1)
Сморщенная почка, n (%)	10 (7)
Диагноз ХБП, n (%)	33 (22%)

При использовании однофакторной линейной регрессии факторами, ассоциированными с величиной СКФ к концу наблюдения, были возраст в начале заболевания, ИМТ, гиперхолестеринемия, АГ. Поражение почечных артерий, в том числе двусторонние стенозы, не оказались значимыми факторами. В многофакторной модели значимая ассоциация с величиной СКФ была подтверждена только для возраста, ИМТ, гиперхолестеринемия, АГ не имели

самостоятельного значения (Таблица 15). При этом указанные факторы объясняли 20% вариации значения СКФ.

Таблица 15 – Факторы, ассоциированные с величиной СКФ к концу наблюдения – однофакторная и многофакторная линейная регрессия

	Однофакторная регрессия				Многофакторная регрессия F=7,257, R ² =0,205, p<0,001	
	β	F	R ²	p	β	p
Женский возраст	0,600	2,760	0,018	0,099	—	—
Возраст дебюта	-0,397	28,100	0,158	<0,001	-3,942	<0,001
ИМТ	-0,213	6,900	0,045	0,010	0,185	0,854
Поражение почечных артерий (любое)	0,148	0,676	0,005	0,412	—	—
Двусторонний стеноз почечных артерий		0,070	0,760	0,001	0,760	—
Гиперхолестеринемия		0,457	7,720	4,049	0,006	1,554
АГ		0,424	6,240	0,040	0,014	1,661
СД		-0,353	0,946	0,006	0,332	—

У 3 пациентов при биопсии почки, выполненной в связи с быстрым нарастанием креатинина и/или протеинурии, были диагностированы АА-амилоидоз, вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз и гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит. Протеинурия (n=2, 1%) была обнаружена в данной группе пациентов [17].

Таким образом, у 49 (37%) пациентов были выявлены признаки поражения почечной артерии: в 26 (19%) случаях – одностороннее, в 23 (17%) случаях – двустороннее. У пациентов с вовлечением в патологический процесс почечной артерии чаще регистрировалась АГ и АТ был диагностирован в более раннем возрасте. У 10 (7%) пациентов было выявлено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в конце наблюдения, у двух из них – протеинурия. Единственным фактором,

ассоциированным с величиной СКФ, оказался возраст на момент постановки диагноза.

3.4 Оценка качества жизни у пациентов с артериитом Такаясу

Оценка качества жизни с помощью шкалы SF-36 была произведена у 64 пациентов с АТ. Основные характеристики выборки представлены в Таблице 16. При сравнении оцененных по шкале SF-36 пациентов с пациентами, не включенными в анализ по шкале SF-36, было выявлено значимое различие только в продолжительности заболевания (5 (2; 9) против 9 (5; 15) соответственно, $p=0,003$).

Таблица 16 – Основные характеристики пациентов с АТ, оцениваемых по шкале SF-36

Показатель	Пациенты, включенные в анализ по шкале SF-36 n=64	Пациенты, не включенные в анализ по шкале SF-36 n=89	Уровень значимости
Возраст постановки диагноза, г	30 (20; 34)	28 (21; 36)	0,956
Продолжительность заболевания, г	5 (2; 9)	9 (5; 15)	0,003
Мужчины/Женщины	2/62	6/83	0,469
Сопутствующие заболевания			
АГ, n (%)	42 (66)	61 (69)	0,729
СД, n (%)	4 (6)	4 (4)	0,720
Перенесенные ССС, n (%)	8 (13)	18 (20)	0,276

В Таблице 17 представлены обобщенные показатели физического (PCS) и психологического (MCS) компонентов здоровья по результатам анализа полученных данных.

Таблица 17 – Суммарные показатели качества жизни у 64 пациентов с АТ

Суммарные показатели	Значения
PCS, баллы	47 (41; 55)
MCS, баллы	52 (46; 57)

В Таблице 18 представлена более детальная оценка качества жизни по 8 шкалам опросника SF-36.

Таблица 18 – Результаты 8 шкал качества жизни по опроснику SF-36

Показатель	Медиана значений
Физическое функционирование (PF), баллы	49 (39; 53)
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), баллы	49 (37; 61)
Интенсивность боли (BP), баллы	47 (42; 55)
Общее состояние здоровья (GH), баллы	48 (41; 54)
Жизненная активность (VT), баллы	48 (41; 55)
Социальное функционирование (SF), баллы	47 (42; 52)
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), баллы	52 (44; 60)
Психическое здоровье (MH), баллы	51 (45; 59)

Показатели медиан восьми шкал качества жизни изображены на Рисунке 5.

При сравнении 8 шкал и суммарных показателей было выявлено значимое снижение MCS у пациентов с высокой активностью заболевания по сравнению с низкой активностью АТ (Таблица 19). Соответственно в группе пациентов с АТ с высокой активностью заболевания было выявлено значимое снижение показателей по трем шкалам, относящимся к MCS (VT, RE, MH). При этом PCS не различался в двух группах, значимое различие было выявлено только по одной шкале (RP).

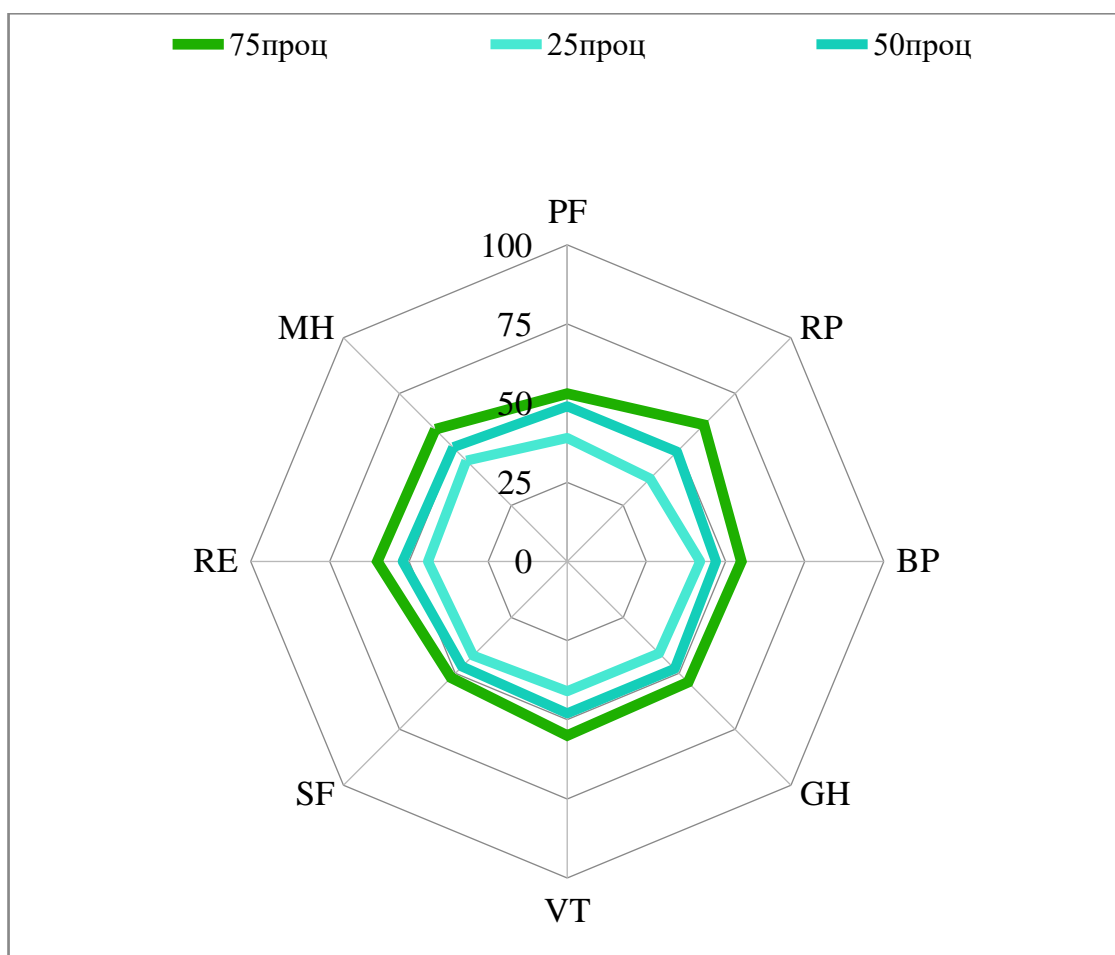


Рисунок 5 – Медиана значений 8 шкал опросника SF-36

Таблица 19 – Сравнение компонентов SF-36 у пациентов с высокой и низкой активностью АТ

Характеристики	Пациенты с низкой активностью заболевания (n=46)	Пациенты с высокой активностью заболевания (n=18)	Уровень значимости
Физический компонент здоровья (PCS), баллы	48 (42; 55)	42 (36; 52)	0,142
Психологический компонент здоровья (MCS), баллы	53 (48; 58)	46 (37; 50)	0,001
Физическое функционирование (PF), баллы	49 (41; 53)	44 (31; 55)	0,294
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), баллы	55 (43; 61)	37 (37; 54)	0,024
Интенсивность боли (BP), баллы	50 (42; 57)	43 (42; 51)	0,131
Общее состояние здоровья (GH), баллы	48 (43; 55)	45 (39; 49)	0,081

Продолжение Таблицы 19

Жизненная активность (VT), баллы	50 (45; 55)	41 (37; 49)	0,021
Социальное функционирование (SF), баллы	50 (42; 52)	44 (36; 52)	0,138
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), баллы	52 (52; 60)	44 (36; 44)	0,001
Психическое здоровье (MH), баллы	53 (47; 60)	47 (38; 55)	0,022

Оценка качества жизни с помощью шкалы EQ-5D-5L была произведена у 56 пациентов с АТ. В Таблице 20 представлены частоты показателей по уровням в каждом из компонентов опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия).

Таблица 20 – Частоты показателей EQ-5D-5L по уровням

	Подвижность n (%)	Уход за собой n (%)	Привычная повседневная деятельность n (%)	Боль/ Дискомфорт n (%)	Тревога/ Депрессия n (%)
Уровень 1	20 (36)	41 (73)	18 (32)	9 (16)	12 (21)
Уровень 2	22 (39)	10 (18)	27 (48)	25 (45)	23 (41)
Уровень 3	10 (18)	5 (9)	7 (13)	19 (34)	15 (27)
Уровень 4	4 (7)	0 (0)	4 (7)	3 (5)	6 (11)
Уровень 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

У пациенток с АТ ни в одном компоненте не было выявлено крайней степени затруднений (соответствует уровню 5 в табл. 20).

Большая часть пациентов (n=32, 57%) испытывали небольшие или умеренные трудности при ходьбе (соответствует уровню 2 и 3 в табл. 20, компонент «Подвижность»), 20 (36%) пациентов не испытывали никаких трудностей (уровень 3), 4 (7%) пациента испытывали большие трудности при ходьбе.

У большей части пациентов (n=41, 73%) с АТ не было никаких трудностей с мытьем или одеванием (уровень 1 в табл. 20, компонент «Уход за собой»), 15 (27%) пациентов испытывали небольшие или умеренные трудности с мытьем или одеванием (уровни 2 и 3).

Более половины пациентов (n=34, 61%) сталкивались с небольшими или умеренными затруднениями в процессе выполнения привычной повседневной деятельности (уровни 2 и 3 в табл. 20, компонент «Привычная повседневная деятельность»). У 18 (32%) пациентов не было никаких затруднений (уровень 1), 4 (7%) пациента испытывали значительные трудности (уровень 4).

Небольшую или умеренную боль и дискомфорт испытывали 44 (79%) пациента с АТ (уровни 2 и 3 в табл. 20, компонент «Боль/Дискомфорт»). 9 пациентов не испытывали боль и дискомфорт (уровень 4), 3 (5%) пациентов беспокоила сильная боль и дискомфорт (уровень 4).

38 (68%) пациентов ощущали небольшую или умеренную тревогу или депрессию (уровни 2 и 3 в табл. 20, компонент «Тревога/Депрессия»), 12 (21%) пациентов не испытывали тревогу или депрессию (уровень 1), 6 (11%) пациентов беспокоила сильная тревога или депрессия.

Медиана самооценки здоровья с использованием визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS (EuroQol Visual Analogue Scale) составила 70 (50; 79) баллов. Индекс EQ-5D-5L составил 0,821 (0,730; 0,906). Медиана самооценки здоровья с использованием EQ-VAS составила 70 (50; 79) баллов, индекс EQ-5D-5L составил 0,821 (0,730; 0,906), что сопоставимо с популяционным исследованием. Оценивались также частоты уровней по всем доменам опросника EQ-5D-5L, и при более детальном анализе выявлено изменение частот уровней в каждом домене с тенденцией к снижению значений у пациентов с АТ.

Из 56 пациентов у 17 (30%) была зарегистрирована высокая активность заболевания. При сравнении результатов EQ-5D-5L у пациентов с высокой и низкой активностью АТ не было выявлено значимых различий ни в одном компоненте (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение компонентов EQ-5D-5L у пациентов с высокой и низкой активностью АТ

Характеристики	Пациенты с низкой активностью заболевания (n=39)	Пациенты с высокой активностью заболевания (n=17)	Уровень значимости
EQ-VAS, баллы	70 (50; 80)	65 (45; 75)	0,120
Индекс EQ-5D-5L	0,855 (0,770; 0,911)	0,793 (0,718; 0,821)	0,069
Подвижность			
Не испытывает затруднений	16 (41)	4 (24)	0,209
Есть некоторые затруднения	23 (59)	13 (76)	
Уход за собой			
Не испытывает затруднений	31 (79)	10 (59)	0,108
Есть некоторые затруднения	8 (21)	7 (41)	
Привычная повседневная деятельность			
Не испытывает затруднений	15 (38)	3 (18)	0,125
Есть некоторые затруднения	24 (62)	14 (82)	
Боль/Дискомфорт			
Не испытывает боль/дискомфорт	7 (18)	2 (12)	0,562
Испытывает боль/дискомфорт в некоторой степени	32 (82)	15 (88)	
Тревога/Депрессия			
Не испытывает тревогу/депрессию в некоторой степени	9 (23)	3 (18)	0,649
Испытывает тревогу/депрессию в некоторой степени	30 (77)	14 (82)	

Таким образом, у пациентов с АТ качество жизни по 8 шкалам опросника SF-36 оказалось сопоставимо с показателями популяционного исследования [16]. По данным шкалы EQ-5D-5L у пациентов не было выявлено ни в одном компоненте крайней степени затруднений. Медиана самооценки здоровья с использованием

EQ-VAS составила 70 (50; 79) баллов. У пациентов с высокой активностью заболевания наблюдалось значительное снижение показателей, характеризующих общее психологическое благополучие по шкале SF-36 (MCS, VT, RE, MH). По шкале EQ-5D-5L не было выявлено различий ни по одному компоненту у пациентов с высокой и низкой активностью АТ.

3.5 Сравнительная оценка эффективности и безопасности разных классов генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с артериитом Такаясу

Все пациенты после установления диагноза принимали ГКС внутрь, 50 (33%) пациентов получали лечение ГКС в виде «пульс»-терапии, 140 (92%) пациентов принимали БПВП. Из этой выборки 64 (42%) пациента были резистентны к традиционной иммуносупрессивной терапии и получали иФНО- α , иИЛ-6, ингибиторы Янус-киназ, ритуксимаб. 11 пациентов были исключены из дальнейшего анализа в связи с недостаточным количеством данных относительно течения заболевания в течение периода приема препаратов или вследствие приема лекарственных средств по схеме, не рекомендованной лечащим врачом по разным причинам (административным или личным). За все время наблюдения 28 пациентов принимали иФНО- α , 30 пациентов – иИЛ-6, 2 пациента ингибиторы Янус-киназ, 1 пациентка ритуксимаб. При этом 7 пациентов в разные периоды принимали как иФНО- α , так и иИЛ-6, а одна пациентка – иФНО- α , иИЛ-6 и ингибиторы Янус-киназ. Каждый курс лечения новыми препаратами анализировали как отдельный случай, вследствие чего количество случаев назначения препаратов превышает количество пациентов. Все 53 пациентки были женщинами; медиана возраста на момент установления диагноза составила 23 (16; 32) лет. У большинства пациенток был выявлен АТ V типа. Медиана продолжительности заболевания составила 6 (4; 10) лет. Все пациентки до назначения ГИБП принимали ГКС в сочетании с одним из БПВП. На момент начала ГИБП схемы лечения были изменены. В Таблице 22 представлены принимаемые

пациентами иммуносупрессивные препараты (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, гидроксихлорохин или лефлуномид) на момент начала определенной линии терапии. В 21 случае на момент начала ГИБП БПВП были отменены в связи с неэффективностью или непереносимостью. Также представлены основные характеристики пациенток, принимавших иФНО- α и иИЛ-6.

Таблица 22 – Общая характеристика пациентов с АТ, получавших ГИБП

Характеристики	Ингибиторы ФНО- α 33 случая терапии n = 28	Ингибиторы ИЛ-6 40 случаев терапии n = 30	Уровень значимости
Возраст на момент начала ГИБП, лет	30 (21; 36)	32 (19; 41)	0,224
Женщины, n (%)	33/33 (100%)	40/40 (100%)	1,000
Тип АТ, n (%)			
1	5 (15)	4 (10)	0,326
2	3 (9)	4 (10)	1,000
3	1 (3)	0 (0)	—
4	1 (3)	1 (3)	1,000
5	23 (70)	32 (80)	0,436
АГ, n (%)	17 (52)	25 (63)	0,483
Гиперлипидемия, n (%)	15 (45)	28 (70)	0,060
Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП, лет	3 (2; 5)	4 (1; 8)	0,366
Лечение БПВП, n/N (%)	20/33 (61)	33/40 (83)	0,064
Метотрексат, n (%)	17 (52)	24 (59)	0,500
Азатиоприн, n (%)	0 (0)	5 (13)	—
Микофенолата мофетил, n (%)	0 (0)	1 (3)	—
Лефлуномид, n (%)	2 (6)	3 (8)	1,000
Гидроксихлорохин, n (%)	1 (3)	0 (0)	—
Количество переключений на другой ГИБП, n (%)	11 (33)	11 (27)	0,613

Всего у 53 пациентов с АТ было использовано 76 случаев назначения ГИБП. В качестве первого лекарственного средства из группы ГИБП пациенты получали иФНО- α [n = 26 (49%); цертолизумаба пэгол (n = 16), инфликсимаб (n = 6), адалимумаб (n = 1), этанерцепт (n = 2) и голимумаб (n = 1)]. , ингибиторы пути ИЛ-6 [n = 25 (47%); тоцилизумаб (n = 15), олокизумаб (n = 7), левилимаб (n = 3)]. либо ингибиторы Янус-киназ – упадацитиниб (n = 2). Показаниями к началу ГИБП были недостаточный ответ на стандартную терапию (n = 46 (87%)), НЯ (n = 25 (47%)), стероид-зависимое течение заболевания (n = 36 (68%)). В 62 случаях причиной назначения ГИБП было сочетание вышеперечисленных причин.

Продолжительность терапии ГИБП составила 14 (9; 33) месяцев, при этом медиана терапии иФНО- α составила 14 (8; 44) месяцев, 16 (10; 32) месяцев для иИЛ-6, 10 (9; 11) месяцев для ингибиторов Янус-киназ. Единственный случай назначения ритуксимаба продолжался в течение 15 месяцев.

Была проанализирована эффективность в достижении ремиссии и стероид-сберегающий эффект иФНО- α и иИЛ-6 (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение характеристик пациентов до начала терапии иФНО- α и иИЛ-6 и в конце наблюдения

Характеристики	Ингибиторы ФНО- α 33 случая терапии n = 28		p	Ингибиторы ИЛ-6 40 случаев терапии n = 30		p
	До начала ГИБП	На момент последнего наблюдения/ На момент окончания применения ГИБП		До начала ГИБП	На момент последнего наблюдения /На момент окончания применения ГИБП	
Значение NIH, количество баллов	2 (2; 3)	2 (0; 2)	0,009	3 (2; 3)	1 (0; 1)	<0,001
Значение NIH \geq 2, n/N (%)	25/29 (86)	14/27 (52)	0,022	28/35 (80)	3/34 (9)	<0,001
NIH <2 и доза преднизолона менее 10 мг в сутки, n/N (%)	2/28 (7)	11/28 (39)	0,008	4/36 (11)	26/32 (81)	<0,001
Лечение преднизолоном, n/N (%)	25/26 (96)	28/32 (88)	0,233	29/31 (94)	32/35 (91)	1,000

Продолжение Таблицы 23

Доза преднизолона, мг в сутки	11 (6; 15)	5 (5; 10)	0,003	18 (10; 20)	8 (5; 10)	<0,001
-------------------------------------	------------	-----------	-------	-------------	-----------	--------

Эффективность ингибиторов ФНО-α

Всего было зарегистрировано 33 (45%) случая терапии иФНО-α, из них 26 (79%) – первая линия терапии, у 7 (21%) пациентов произошло переключение на иФНО-α после лечения другими ГИБП. В результате лечения иФНО-α были зарегистрированы 21 (64%) ремиссия, при этом активность заболевания по шкале НИН снизилась с 2 (2; 3) до 2 (0; 2) баллов ($p = 0,009$).

В 7 (33%) случаях у пациентов развился рецидив заболевания, медиана срока развития рецидива после начала лечения составила 19 (14; 69) недель. В 18 ($n = 30$; 60%) случаях терапия иФНО-α позволила снизить дозу преднизолона до 7,5 мг в сутки или менее или удержать дозу на этом уровне. Стероид-сберегающий эффект иФНО-α был статистически значимым (доза ГКС до начала терапии ГИБП 11 (6; 15) мг против 5 (5; 10) мг в конце наблюдения, $p = 0,003$). На момент последнего наблюдения 14 (42%) пациентов продолжали лечение препаратами иФНО-α, у 19 (58%) пациенток терапия была приостановлена.

Основными причинами отмены иФНО-α были НЯ терапии ($n = 5$; 26%), неэффективность ($n = 9$; 47%) и устойчивая ремиссия заболевания ($n = 1$; 5%). У одной пациентки была скорректирована терапия в связи с репродуктивными планами. Еще в одном случае терапия была приостановлена из-за недоступности препарата, в двух случаях пациентка отменила препарат самостоятельно.

Безопасность ингибиторов иФНО-α

За время наблюдения в 9 (27%) случаях у пациентов возникли НЯ, в том числе инфекционные заболевания [рецидивирующая герпетическая инфекция ($n = 5$), пневмонии ($n = 2$)], аллергическая реакция на препарат ($n = 1$), неспецифические реакции в течение нескольких дней после введения препаратов (учащение пульса, повышение температуры до субфебрильных значений, головные боли, миалгии) (n

= 1). НЯ возникали через 48 (37; 104) недель после начала приема препаратов. Смертельных случаев, связанных с применением иФНО- α , зафиксировано не было.

Эффективность ингибиторов ИЛ-6

В общей сложности наблюдали 40 (53%) случаев лечения с использованием ингибиторов ИЛ-6. Из них 25 (63%) курсов были проведены в качестве первой линии ГИБП, а в 15 (38%) случаях было произведено переключение на ингибиторы ИЛ-6 после применения другой терапии ГИБП. В результате лечения ингибиторами ИЛ-6 ремиссия заболевания была зарегистрирована в 36 (90%) случаях. Согласно оценке по шкале NIN активность заболевания значительно снизилась (3 (2; 3) балла на момент начала терапии против 0 (0; 1) баллов в конце наблюдения, $p < 0,001$).

У 5 (14%) пациентов развился рецидив заболевания, медиана развития рецидива после начала терапии 32 (17; 39) недель. В результате терапии ингибиторами ИЛ-6 удалось значительно снизить дозу ГКС (18 (10; 20) мг на момент начала терапии против 8 (5; 10) мг на момент последнего наблюдения, $p < 0,001$). В 21 ($n = 35$; 60%) случаях применения препарата из этой группы помогли уменьшить дозу преднизолона до 7,5 мг в сутки или меньше или удержать дозу на этом уровне. На момент последнего наблюдения 15 (38%) линий терапии ингибиторами ИЛ-6 были продолжены, 25 (63%) линий были прекращены. Основными причинами отмены препаратов была неэффективность терапии (4; 16%) и НЯ (4; 16%). В 1 (4%) случае терапия была приостановлена в связи с репродуктивными планами. У 14 (56%) пациентов изменение лечения произошло из-за недоступности препаратов. Две пациентки самостоятельно отменили терапию.

Безопасность ингибиторов ИЛ-6

В 9 (23%) случаях были отмечены НЯ. У 5 пациенток отмечались неспецифические реакции, связанные с приемом препаратов (Таблица 24). Также наблюдались инфекционные заболевания [герпетическая инфекция ($n=1$), пневмонии ($n=1$)]. У одной пациентки был выявлен отрубевидный лишай, еще у одной – повышение трансаминаз. Летальных исходов, связанных с применением

иИЛ-6, не отмечено. НЯ регистрировались через 21 (9; 46) неделю после начала приема препаратов.

Таблица 24 – Безопасность иФНО- α и иИЛ-6 у пациентов с АТ

Нежелательные явления	Ингибиторы ФНО- α	Ингибиторы ИЛ-6
Нежелательные явления, n/N (%)	9/33 (27%)	9/40 (23%)
Инфекционные заболевания, n (%)	7 (21%)	3 (8%)
Рецидивирующая герпетическая инфекция, n (%)	5 (15%)	1 (3%)
Пневмонии, n (%)	2 (6%)	1 (3%)
Отрубевидный лишай, n (%)	—	1 (3%)
Повышение трансаминаз, n (%)	—	1 (3%)
Аллергические реакции, n (%)	1 (3%)	—
Неспецифические реакции, n (%)	1 (3%)	5 (13%)

Частота достижения ремиссии оказалась выше в группе пациентов, получавших иИЛ-6 по сравнению с группой пациентов, принимавшей иФНО- α (n=36 (90%) против n=21 (64%) соответственно, $p = 0,010$), в то время как частота возникновения рецидива после ремиссии значимо не различалась в двух группах (n=5 (14%) против n=7 (33%) соответственно, $p=0,183$). Количество выявленных НЯ было сопоставимо в группах пациентов, принимавших иИЛ-6 и иФНО- α (n=9 (23%) против n=9 (27%) соответственно, $p=0,786$).

Среди всех случаев в результате назначения ГИБП (иИЛ-6 и иФНО- α) ремиссия наступила в 57 (78%) случаях, частота рецидивов составила 21% (n=12). У всех пациентов с развившимся обострением после периода ремиссии на момент начала лечения ГИБП в схему терапии входили ГКС в дозе 13 (5; 15) мг сутки, а также метотрексат (9/12; 75 %), лефлуномид (2/12; 17%) или азатиоприн (1/12; 8%). Во время приема ГИБП до наступления рецидива доза ГКС с разной скоростью была снижена у 7 (58%) пациентов на 4 (0; 5) мг, в одном случае был отменен БПВП. После развития рецидива в 6 (50%) случаях лечащими врачами было

принято решение о повышении дозы ГКС для подавления активности заболевания. В одном случае после рецидива пациентке был рекомендован прием иного БПВП.

Опыт применения ингибиторов Янус-киназ и ритуксимаба

Две пациентки принимали ингибиторы Янус-киназ в течение 8 и 12 месяцев. В обоих случаях ингибиторы Янус-киназ были первой линией ГИБП. Ремиссии удалось достичь в обоих случаях, рецидивы не регистрировались. У одной пациентки на момент начала приема препарата доза ГКС была менее 7,5 мг, терапия ГИБП помогла удержать дозу ГКС на данном уровне. У второй пациентки на момент начала приема ингибитора Янус-киназ доза ГКС была выше 7,5 мг, прием препарата не способствовал снижению дозы ГКС. На момент последнего наблюдения одна пациентка продолжала прием препарата, вторая пациентка завершила прием ГИБП через 8 месяцев по административным причинам. В течение терапии в одном случае было выявлено транзиторное повышение трансаминаз, что не послужило причиной для отмены препарата.

Наблюдался только один случай приема пациенткой с АТ ритуксимаба. Ритуксимаб был назначен после предшествующего приема препарата из группы иФНО- α , который оказался неэффективным. Терапия ритуксимабом продолжалась в течение 15 месяцев, ремиссия не была достигнута, далее было рекомендовано изменить схему терапии в связи с ее неэффективностью. За время приема пациенткой ритуксимаба НЯ не были зарегистрированы.

При сравнении профиля пациентов без ответа на ГИБП с пациентами, которым удалось достичь полного ответа по шкале НИН, значимо различалась продолжительность терапии ГИБП, которая была ниже у пациентов, не ответивших на лечение. Также пациентки, начавшие прием препаратов в более позднем возрасте, лучше ответили на терапию ГИБП. Остальные показатели: продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП, значение НИН на момент начала терапии, доза ГКС на момент начала терапии ГИБП – не различались в двух группах (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение характеристик пациентов без ответа на ГИБП с пациентами, которым удалось достичь полного ответа по шкале NIH

Характеристики	Пациенты, не ответившие на терапию по шкале NIH 17 случаев	Пациенты, достигшие полного ответа по шкале NIH 45 случаев	p
Возраст на момент начала терапии ГИБП, лет	26 (18; 31)	34 (22; 41)	0,019
Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП, лет	3 (2; 4)	4 (2; 8)	0,114
Значение NIH на момент начала терапии	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,859
Доза ГКС на момент начала терапии ГИБП, мг	15 (5; 15)	15 (8; 20)	0,937
Продолжительность терапии ГИБП, мес.	11 (6; 14)	18 (12; 42)	0,021

В течение периода наблюдения произошло 23 переключения ГИБП (Рисунок 6). При этом переключения между классами ГИБП мы наблюдали в 9 случаях, из них 5 эпизодов смены иФНО- α на иИЛ-6, 2 случая переключения с терапии иИЛ-6 на иФНО- α , одно переключение с иФНО- α на ритуксимаб и еще одно – с терапии ритуксимабом на иФНО- α . Причинами смены препарата между классами стали НЯ (n=3; 33%) и неэффективность терапии (n=6; 67%). В результате переключения между классами препаратов все пациенты, которые стали принимать иИЛ-6, достигли ремиссии заболевания. В результате одного переключения с иИЛ-6 на иФНО- α пациентка не достигла ремиссии АТ, в другом аналогичном случае был достигнут ответ. У одной пациентки последовательно была произведена смена трех ГИБП: при переключении с иФНО- α на ритуксимаб и с ритуксимаба на иФНО- α ремиссия не была достигнута. Далее пациентке была рекомендована терапия препаратом из группы иИЛ-6, в результате чего была достигнута ремиссия АТ.

Несмотря на то что в 16 случаях (один случай терапии иФНО- α , один – ингибитором Янус-киназ и 14 – терапии иИЛ-6) прием препарата был прекращен в связи с недоступностью препарата, пациентки принимали препараты в этих

Факторы, ассоциированные с ремиссией при применении ГИБП

При использовании однофакторной логистической регрессии единственным фактором, ассоциированным с достижением ремиссии, был тип принимаемого ГИБП (иФНО- α или иИЛ-6). Остальные оцениваемые факторы (возраст на момент начала ГИБП, продолжительность заболевания до начала ГИБП, доза ГКС на момент начала ГИБП) не были ассоциированы с достижением ремиссии АТ (Таблица 26).

Таблица 26 – Факторы, ассоциированные с ремиссией у пациентов с АТ, получающих ГИБП

Параметр	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Возраст на момент начала терапии ГИБП	0,957 (0,905-1,010)	0,121
Продолжительность заболевания до начала терапии ГИБП	1,002 (0,884-1,135)	0,977
Доза ГКС на момент начала терапии ГИБП	1,017 (0,967-1,070)	0,513
Доза ГКС \geq 20 мг на момент начала терапии ГИБП	0,728 (0,171-3,104)	0,668
Лечение ингибиторами ФНО- α vs ингибиторами пути ИЛ-6	5,140 (1,469-18,000)	0,010

При сравнении ответа пациентов на терапию иФНО- α , назначенными впервые и после предшествующей терапии другими ГИБП, ремиссия чаще достигалась при назначении иФНО- α в качестве первой линии ГИБП, однако разница не оказалась значимой. Существенной разницы в частоте возникновения рецидивов не было выявлено (Таблица 27).

Ингибиторы ФНО- α , назначенные в качестве первой линии терапии ГИБП, привели к значимому снижению активности заболевания по шкале NIN, также был зарегистрирован стероид-сберегающий эффект терапии (ГКС в дозе 15 (10; 16) мг в сутки против 5 (3; 10) мг в сутки, $p < 0,001$), в то время как 7 случаев терапии иФНО- α , назначенными после предшествующей терапии другими ГИБП, не помогли достичь значимого снижения активности заболевания по шкале NIN и значимого уменьшения дозы ГКС (Таблица 28).

Таблица 27 – Сравнение ответа пациентов на терапию иФНО- α , назначенными впервые и после предшествующей терапии другими ГИБП

Параметр	Ингибиторы ФНО- α , назначенные впервые n=26	Ингибиторы ФНО- α , назначенные после предшествующей терапии другими ГИБП n=7	p
Ремиссия, n (%)	19 (73)	2 (29)	0,071
Рецидивы, n (%)	6/19 (32)	1/2 (50)	0,526

Таблица 28 – Сравнение эффективности иФНО- α , назначенных впервые и после предшествующей терапии другими ГИБП

	Ингибиторы ФНО- α , назначенные впервые n=26		p	Ингибиторы ФНО- α , назначенные после предшествующей терапии другими ГИБП n=7		p
	До начала терапии ГИБП	На момент последнего наблюдения/ На момент окончания применения ГИБП		До начала биологиче ской терапии	На момент последнего наблюдения/ На момент окончания применения ГИБП	
Значение НИН, количество баллов	2 (2; 3)	1 (0; 2)	0,002	3 (2; 3)	2 (1.5; 2)	0,657
Значение НИН \geq 2, n/N (%)	20/23 (87)	11/21 (52)	0,008	6/7 (86)	5/7 (71)	0,773
НИН <2 и доза преднизолона менее 10 мг в сутки, n/N (%)	1/22 (5)	11/22 (50)	0,002	1/6 (17)	0/6 (0)	1,000
Лечение преднизолоном, n/N (%)	20/20 (100)	21/25 (84)	0,149	5/6 (83)	7/7 (100)	1,000
Доза преднизолона, мг в сутки	15 (10; 16)	5 (3; 10)	<0,00 1	5 (5; 5)	5 (5; 7)	1,000

Не было выявлено значимого различия между случаями терапии иИЛ-6, назначенными в качестве первого ГИБП и после предшествующей терапии ГИБП (Таблица 29). Также не зарегистрирована значимая разница в развитии рецидива после достижения ремиссии.

Таблица 29 – Сравнение ответа пациентов на терапию иИЛ-6, назначенными впервые и после предшествующей терапии другими ГИБП

Параметр	Ингибиторы ИЛ-6, назначенные впервые n=25	Ингибиторы ИЛ-6, назначенные после предшествующей терапии другими ГИБП n=15	p
Ремиссия, n (%)	23 (92)	13 (87)	0,622
Рецидивы, n (%)	2/23 (9)	3/13 (23)	0,321

Ингибиторы ИЛ-6, назначенные в качестве первой линии терапии ГИБП и после терапии другими ГИБП, оказались одинаково эффективными в подавлении активности заболевания по шкале НИН (Таблица 30). Значимый стероид-сберегающий эффект был зарегистрирован только в случаях приема пациентами иИЛ-6 в качестве первой линии терапии ГИБП.

Таблица 30 – Сравнение эффективности иИЛ-6, назначенных впервые и после предшествующей терапии другими ГИБП

	Ингибиторы ИЛ-6, назначенные впервые n=25		p	Ингибиторы ИЛ-6, назначенные после предшествующей терапии другими ГИБП n=15		p
	До начала терапии ГИБП	На момент последнего наблюдения/На момент окончания применения ГИБП		До начала терапии ГИБП	На момент последнего наблюдения/На момент окончания применения ГИБП	
Значение НИН, количество баллов	3 (3; 3)	1 (0; 1)	<0,001	2 (1; 3)	0 (0; 1)	0,016
Значение НИН ≥ 2 , n/N (%)	19/21 (90)	3/22 (14)	<0,001	10/14 (71)	0/12 (0)	0,011
НИН <2 и доза преднизолона менее 10 мг в сутки, n/N (%)	1/23 (4)	19/23 (83)	<0,001	3/13 (23)	8/11 (73)	0,072
Лечение преднизолоном, n/N (%)	21/22 (95)	22/24 (92)	—	8/9 (89)	12/13 (92)	—
Доза преднизолона, мг в сутки	20 (15; 24)	8 (5; 10)	<0,001	5 (5; 15)	5 (2; 9)	0,588

Таким образом, ГИБП (иИЛ-6 и иФНО- α) продемонстрировали высокую эффективность в достижении ремиссии, которая была зарегистрирована в 57 (78%) случаях, при этом после достижения ремиссии было зарегистрировано 12 (21%) рецидивов. Применение ингибиторов иИЛ-6 приводило к значительно большему числу ремиссий, чем использование иФНО- α у пациентов с АТ ($n=36$ (90%) против $n=21$ (64%) соответственно, $p=0,010$), частота развития рецидива после ремиссии не значимо не различалась в двух группах АТ ($n=5$ (14%) против $n=7$ (33%) соответственно, $p=0,183$). ИФНО- α и иИЛ-6 оказывали сопоставимое стероид-сберегающее действие. Профиль безопасности был сопоставимый в группах пациентов, принимавших иИЛ-6 и иФНО- α [32].

Клинический случай № 2

У пациентки В. в 2012 году в возрасте 24 лет впервые при плановом обследовании было выявлено ускорение СОЭ до 42 мм/ч. В январе 2019 года пациентка отметила появление боли в шейном отделе позвоночника и в затылочной области. В феврале 2019 года была госпитализирована в неврологическое отделение стационара, где лабораторно было выявлено повышение СРБ до 43 мг/л. По данным УЗДГ БЦА определялся критический стеноз левой ВСА, левой ОСА, окклюзия левой НСА, критический стеноз правой НСА, стеноз правой ОСА до 85%. Затем пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение, где был диагностирован АТ. Было проведено дообследование: по данным УЗДГ было выявлено также уплотнение стенки аорты в инфраренальном отделе. При эхокардиографии была обнаружена недостаточность аортального клапана 2-3 степени. Сохранялись лабораторные признаки воспалительной активности (СРБ 10 мг/л, СОЭ 42 мм/ч). В стационаре была начата терапия метилпреднизолоном 8 мг в сутки. с положительным клинико-лабораторным эффектом.

В процессе госпитализации в феврале 2019 года возникла слабость в правых конечностях, нарушение речи, асимметрия лица, головная боль. При КТ головного мозга была обнаружена картина острой внутримозговой гематомы в левой лобной доле. Пациентка была переведена в отделение неврологии, где был установлен диагноз: смешанный инсульт в левой лобной области (острая внутримозговая

гематома с перивентрикулярным отеком, очагами ишемии вокруг), моторная афазия, правосторонний центральный прозопарез, правосторонний центральный глубокий гемипарез. В результате проводимой терапии через 1 месяц после выписки отмечался регресс симптомов. При контрольном исследовании УЗДГ БЦА в апреле 2019 года регистрировалась положительная динамика в виде проходимости обеих НСА, ВСА справа, однако у пациентки сохранялись жалобы на боли в проекции сонных артерий, общую слабость, повышение АД.

В январе 2020 года была консультирована ревматологом клиники имени Е.М. Тареева. В связи с сохранением воспалительной активности, многососудистым поражением было решено увеличить дозу метилпреднизолона до 24 мг в сутки с последующим снижением под наблюдением ревматолога, также к терапии был добавлен метотрексат в дозе 10 мг в неделю. По данным контрольной диагностики от февраля 2020 года – воспалительные маркеры в пределах нормальных значений (СОЭ-8 мм/ч, СРБ-0,65 мг/л). В марте 2020 года была проведена МСКТ ангиография, выявлено утолщение стенки дуги аорты до 3-7 мм, в нисходящем отделе аорты утолщение стенки до 7,3 мм.

Пациентка была впервые госпитализирована в ревматологическое отделение Клиники имени Е.М. Тареева в марте 2020 года, когда вновь стала отмечать общую слабость, повышение АД до 170/100 мм.рт.ст., боли в проекции сонных артерий. По данным обследования лабораторно отмечалась анемия средней степени тяжести, воспалительные маркеры – в пределах нормальных значений. По результатам инструментальной диагностики была выявлена отрицательная динамика в виде увеличения стеноза правой ОСА. Было принято решение об увеличении дозы метотрексата до 15 мг/нед с хорошей переносимостью, продолжено снижение метилпреднизолона до 8 мг в сутки.

В сентябре 2020 года была проведена повторная инструментальная диагностика – по результатам УЗДГ БЦА без отрицательной динамики.

В июле 2021 года стала вновь отмечать нарастание слабости, утомляемости, боли в области шеи, в связи с чем была госпитализирована в Клинику. По результатам УЗДГ БЦА отмечено развитие окклюзии ВСА слева, однако новых

стенозов не выявлено, маркеры воспаления оказались в пределах нормы. По данным КТ с внутривенным контрастированием отмечалось умеренное утолщение стенок брюшной аорты. Пациентка была консультирована сосудистым хирургом НМИЦ им. А.В. Вишневского, по результатам обследования необходимости в проведении оперативного вмешательства не было выявлено. Учитывая высокий риск рецидива увеличена доза метотрексата была увеличена до 20 мг в неделю. В связи с накоплением нежелательных эффектов ГКС было начато медленное снижение дозы метилпреднизолона до 4 мг в сутки.

После выписки вплоть до середины 2022 года состояние удовлетворительное. При госпитализации в октябре 2022 года были обнаружены признаки прогрессирования заболевания – утолщение стенок дуги аорты по сравнению с предыдущим исследованием в 2019 года, формирование нового стеноза – ВБА до 30%, лабораторно признаки острофазового воспаления. По данным эхокардиографии на фоне имеющейся недостаточности аортального клапана 3 ст было отмечено формирование недостаточности трикуспидального клапана 2 степени, ЛГ (Рпж 40 мм рт ст). В связи с прогрессированием активности заболевания, риском развития жизнеугрожающих осложнений было принято решение о необходимости инициации ГИБП (олокизумаб 64 мг – 0,4 мл подкожно 1 раз в 2 недели). Также была продолжена терапия метотрексатом 20 мг в неделю, метилпреднизолон 4 мг в сутки.

Пациентка в течение полутора лет продолжает прием олокизумабом 64 мг подкожно 1 раз в 2 недели, метотрексатом 20 мг 1 раз в неделю, метилпреднизолоном 4 мг в сутки, в течение этого времени сохраняется стойкая клиничко-лабораторная ремиссия. По данным инструментальной диагностики отрицательной динамики также не было выявлено.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования мы проанализировали течение АТ у 153 пациентов с длительностью наблюдения 7 (4; 13) лет. АТ преобладает среди женщин с разным половым соотношением в разных регионах [65]. По данным нашего исследования женщины также составили большую часть выборки. Согласно классификационным критериям, возраст пациентов на момент постановки диагноза АТ не должен превышать 60 лет [37]. Как правило, дебют заболевания приходится на возраст 20-30 лет, в нашей когорте пациентов медиана возраста дебюта заболевания составила 29 (10; 36) лет [150].

Обычно на ранних этапах АТ пациенты отмечают неспецифические симптомы [241]. В нашей выборке наиболее частым общим симптомом была лихорадка, остальные выявлялись реже. Примечательно, что у большинства пациентов на момент постановки диагноза уже наблюдались специфические для АТ признаки (разница АД между конечностями, снижение или отсутствие пульса на сонной или периферических артериях, болезненность в области сонной артерии, перемежающаяся хромота), которые обычно связаны с более поздними стадиями и развитием окклюзии и ишемии [26, 241]. Это связано с тем, что АТ зачастую диагностируется не сразу, и к моменту диагностики у пациентов уже могли сформироваться значительные сосудистые изменения, приводящие к появлению специфической симптоматики.

АГ и дислипидемия являются частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с АТ. Согласно данным литературы, АГ встречается у 33-83% пациентов [215]. В нашей выборке АГ была выявлена более чем у половины пациентов (67%) в течение периода наблюдения, а дислипидемия, риск развития которой повышен у пациентов с АТ, – у 63% пациентов [147].

Наиболее часто у пациентов с АТ в нашей когорте выявлялось поражение общих ОСА и ПКЛА, грудной и брюшной аорты, что соответствует ранее проведенным исследованиям [208, 52].

Несмотря на существующие данные о более тяжелом течении АТ у пациентов с дебютом до 18 лет, наши результаты не полностью подтверждают эту закономерность [195, 65, 67]. В нашей выборке у таких пациентов чаще встречался V ангиографический тип и лихорадка в дебюте, но в остальном клиническая картина и лабораторные показатели не отличались от пациентов с началом заболевания после 18 лет. Предполагается, что поражение брюшной аорты и ее ветвей, которое чаще встречается у пациентов детского возраста в дебюте заболевания, может приводить к усугублению течения АТ [163, 177, 64, 68, 62]. По нашим данным возраст на момент постановки диагноза не был связан с развитием ССС.

Из 153 пациентов с АТ у 26 (17%) было зарегистрировано 33 ССС, причем инсульт (16%) регистрировался чаще, чем ИМ (2%). Частота ССС составила 11,21 на 1000 пациенто-лет. Полученные нами данные соответствуют результатам предыдущих исследований, которые показали, что частота ОНМК у пациентов с АТ колеблется от 4,9% до 34,4% [58, 104, 121, 156, 200, 66, 141]. Наши результаты подтверждают ранее опубликованные данные о том, что ишемический инсульт развивается у пациентов с АТ чаще, чем геморрагический [73, 71]. В нашем исследовании было установлено, что у пациентов с АТ 17 (52%) ССС развились в качестве одного из первых симптомов до постановки диагноза. Эти результаты подчеркивают важность ранней диагностики заболевания, поскольку другие исследования также выявили пациентов с АТ, у которых ССС стали первым проявлением заболевания. Согласно данным многоцентрового когортного исследования из Франции, у 32% пациентов с АТ ОНМК произошло до постановки диагноза [59]. В работе de Paula L и соавт. у 14/18 пациентов с АТ инсульт был зафиксирован во время постановки диагноза [156]. В систематическом обзоре 9 исследований распространенность ИМ до постановки диагноза составила 4,5% (95% ДИ 1,7–7,2%, I2 80,7%), а ИМ при постановке диагноза был выявлен в 2 исследованиях у 1,1% (95% ДИ -0,2–2,3%, I2 0%) [130]. В нашем исследовании у одного из трех пациентов ИМ произошел до постановки диагноза. В исследовании Быстрицкой Н. С. и соавт. также описан случай ИМ в дебюте АТ [11].

В работах Misra D и соавт., Kong F и соавт., Couture P и соавт. была выявлена статистически значимая разница в возрасте между пациентами с АТ, перенесшими ОНМК, и пациентами без ССС в анамнезе [58, 178, 71]. В нашем исследовании возраст постановки диагноза не отличался между группами пациентов с ССС и без ССС. Несмотря на то, что АТ имеет более высокую распространенность среди женщин, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что среди пациентов с перенесенным ССС доля мужчин оказалась выше, чем в группе пациентов с АТ без ССС. В исследованиях Kong F и соавт., Misra D и соавт., Mirouse A и соавт. были получены аналогичные результаты, однако Ahn и соавт. сообщили о немного более низкой доле мужчин, чем женщин, среди пациентов с АТ, перенесших ОНМК [115, 178, 59, 71]. В нашем исследовании распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемия, СД, ожирение) была сопоставима между пациентами с ССС и пациентами без ССС, тогда как Misra D и соавт., Couture P и соавт. выявили на более высокую распространенность СД и дислипидемии среди пациентов с АТ и ССС [58, 71]. Различия в результатах могут быть связаны с тем, что у пациентов с АТ повышенный риск развития ССС лишь частично объясняется традиционными факторами риска. Системный воспалительный ответ считается важным фактором, способствующим развитию ССС у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями [110]. В исследовании Kwon O и соавт. выявление V ангиографического типа АТ было связано с повышенным риском ССС [80]. По нашим данным у пациентов, перенесших ССС, также несколько чаще выявлялся V ангиографический тип АТ, однако разница между группами не была статистически значимой. Прием БПВП и ГИБП также не оказался ассоциирован с развитием ССС.

Среди клинических проявлений стенокардия была более распространена у пациентов ССС. По данным Misra D и соавт. асимметрия пульса и АД на конечностях реже отмечалась у пациентов с АТ, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [71]. Kong F и соавт. зарегистрировали более частое появление нечеткости зрения и синкопе у пациентов с АТ и ССС, другие симптомы существенно не различались между двумя группами [178].

Пациенты с АТ, которые перенесли ССС, чаще нуждались в выполнении реваскуляризации. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях сообщается о развитии ОНМК у пациентов с АТ после сосудистых вмешательств, ни у одного из пациентов в нашей когорте не наблюдалось ССС после проведения оперативных вмешательств [90, 176].

По данным нашего исследования при использовании однофакторной логистической регрессии только реваскуляризация оказалась связана с развитием ССС. Ahn S и соавт. обнаружили значимую связь возраста на момент постановки диагноза с развитием ОНМК у пациентов с АТ в нескорректированном регрессионном анализе Кокса (ОР 1,02, 95% ДИ 1,00–1,03, $p = 0,049$). Никакие другие факторы также не были значимо связаны с развитием ОНМК [115].

Результаты нашего исследования показали, что ССС наблюдается в ранний период АТ, при этом второй пик частоты развития приходится на период между третьим и пятым годами заболевания. Согласно данным, полученным Ahn и соавт., резкий рост частоты ОНМК также наблюдался на начальных этапах АТ, однако далее частота ССС постепенно увеличивалась. Примечательно, что при анализе частоты ОНМК у мужчин наблюдалось аналогичное нашим данным распределение, характеризующееся значительным увеличением ССС на ранних стадиях АТ и вторым пиком на пятом году после постановки диагноза. Однако данная закономерность не была выявлена у женщин [115]. Это можно объяснить разным половым соотношением в исследованиях, как было указано ранее.

Поскольку ГКС эффективны в отношении АТ, пациентам с активным АТ, включая тех, кто перенес ССС, обычно назначают ГКС в сочетании с БПВП и/или ГИБП [36]. В нашем исследовании до развития ССС 43% пациентов принимали ГКС, 37% получали БПВП и только 6% пациентов была инициирована терапия ГИБП. Низкая доля пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, может быть обусловлена тем фактом, что в половине случаев первые ССС развивались до постановки диагноза АТ, когда иммуносупрессивная терапия еще не была начата.

Мы наблюдали повторные ОНМК у 6 (18%) наших пациентов, которые уже перенесли первое ССС. В исследовании Kong и соавт. рецидивы ОНМК наблюдали

у 21,4% пациентов, что согласуется с нашими данными [178]. Существуют значительные расхождения в данных о частоте рецидивов ОНМК при АТ: в то время как одни исследования сообщают о 9,4% [71], другие указывают на гораздо более высокие значения – до 54,1% [59]. Вероятно, эта разница в результатах связана с различной продолжительностью периода наблюдения в нашем исследовании по сравнению с другими работами. Кроме того, у большинства наших пациентов, перенесших повторное ОНМК, первое ССС произошло до установления диагноза, что привело к задержке начала иммуносупрессивной терапии. Помимо АТ, у одного пациента также были выявлены антифосфолипидный синдром и тромбофилия, что увеличивает риск ССС независимо от активности АТ. Все пациенты сразу или с задержкой начали принимать ГКС после первого ССС. Однако только 50% пациентов принимали БПВП, а один пациент получал терапию ГИБП. Некоторые пациенты в этой группе получали иммуносупрессивную терапию нерегулярно, что также может объяснять развитие некоторых случаев рецидивов ССС.

По данным нашего исследования в группе пациентов с АТ, перенесших ССС, была зарегистрирована большая доля смертей. По данным Mirouse A и соавт., Schmidt J и соавт., Garen T и соавт., Jagtap S и соавт. основной причиной смертности в исследованиях во всех когортах оказались сердечно-сосудистые заболевания [140, 118, 152, 78].

Распространенность ХБП в общей популяции достигает 9,1% (8,5-9,8%) [99]. Частота ее у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями достоверно неизвестна, однако может быть существенно выше. В обследованной нами когорте пациентов она составила 22% и несколько превышала таковую в российской популяции (около 8%) [91]. При этом снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м² к концу наблюдения было зафиксировано у 10 (7%) пациентов в нашем исследовании. В опубликованных долгосрочных наблюдательных исследованиях у пациентов с АТ преимущественно представлены данные о частоте стойкого снижения СКФ <60 мл/мин/1,73м², которая составляет от 6,0% до 11,8% [136, 137]. Представляется важным тот факт, что у 43% пациентов в нашей выборке к концу наблюдения СКФ

находилась в диапазоне от 60 до 89,9 мл/мин/1,73 м². Указанные значения не позволяют диагностировать ХБП при отсутствии других проявлений, но требуют тщательного наблюдения ввиду риска прогрессирования почечной дисфункции под действием распространенных в этой популяции факторов риска, несмотря на молодой возраст пациентов. Кроме того, верификация диагноза ХБП исключительно на основании снижения СКФ может приводить к несвоевременной диагностике состояний, требующих дополнительного обследования и лечения под наблюдением нефролога, таких как значимая протеинурия или анатомические аномалии. В отличие от системных васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов, АТ обычно не сопровождается развитием гломерулонефрита или тубулоинтерстициального нефрита. Одним из основных факторов риска ХБП при АТ является поражение почечных артерий, которое развивается по данным разных авторов у 11,5-62% пациентов, что согласуется с полученными нами результатами (37%) [217]. В нашем предыдущем исследовании частота поражения почечных артерий у 128 пациентов с АТ была ниже и составила 17%, что, по всей видимости, связано с более широким применением методов визуализации [4]. Следует отметить, что существенное влияние на почечный исход оказывает не только сам факт, но и характер поражения почечных артерий. Во многих работах отмечены существенно худшие показатели функции почек, как в дебюте заболевания, так и к концу наблюдения, среди пациентов с более выраженным стенозом почечных артерий (>75%) и их двусторонним поражением [136, 137, 60]. В нашей работе двусторонний стеноз почечных артерий не был ассоциирован с более низкими показателями СКФ к концу наблюдения. Традиционные факторы риска также не оказались связаны со снижением СКФ.

Высокая распространенность АГ (67%) в обследованной нами выборке не противоречит данным международных исследований, в которых она достигала 35-71% [136, 137, 60]. Хотя по данным нашего исследования выявлено, что у пациентов с патологией почечных артерий значимо чаще выявляется АГ, развитие АГ при АТ нельзя объяснить только поражением почечных артерий, частота которого была вдвое ниже. В многофакторной модели АГ утратила статистическую

значимость при одновременном включении других факторов, что ставит под сомнение независимость ее влияния на СКФ у пациентов с АТ. В опубликованных когортных исследованиях АГ также не была ключевым фактором, ассоциированным с почечным исходом.

У пациентов с поражением почечной артерии возраст дебюта заболевания оказался значимо ниже, чем у пациентов без патологии почечной артерии (20 (16; 31) против 30 (25; 36) соответственно, $p=0,012$), что согласуется с ранее проведенными исследованиями [217, 174]. Часть пациентов с поражением почечной артерии относится к группе пациентов с началом АТ <18 лет, у пациентов с дебютом АТ в детском возрасте отмечается высокая распространенность поражения брюшной аорты и отходящих от нее висцеральных артерий [163, 177, 64, 68, 62].

Результаты нашего исследования показали, что в редких случаях поражение почек при АТ может быть обусловлено не только сосудистой патологией и традиционными факторами риска, но и гломерулярными (АА-амилоидоз, фокально-сегментарный гломерулосклероз) или тубулоинтерстициальными (тубулоинтерстициальный нефрит) заболеваниями, диагностика которых невозможна без морфологического исследования ткани почки. Подобные единичные наблюдения описаны как отечественными, так и зарубежными авторами [100, 222]. Таким образом, быстрое снижение СКФ и/или нарастание протеинурии неясной этиологии у пациентов с АТ требует выполнения биопсии почки, что соответствует отечественным и международным рекомендациям [27, 125].

Akar S и соавт. впервые сообщили, что параметры качества жизни снижены у пациентов с АТ по сравнению с условно здоровой контрольной группой [170].

В нашей выборке пациентов с АТ значения по 8 шкалам опросника SF-36 оказались схожими с таковыми в популяционном исследовании [16]. Dos Santos A и соавт. сообщают о более высоких значениях по 8 доменам, в то время как в исследовании Abularrage C и соавт. продемонстрированы сопоставимые результаты [171, 117]. Эти различия, вероятно, обусловлены особенностями

изучаемых популяций, что следует учитывать при интерпретации полученных данных.

Высокая активность заболевания негативно влияла на психологическое состояние пациентов, что подтверждается значимым снижением показателей по трем шкалам, оценивающим психологический компонент, в группе пациентов с выраженной активностью заболевания. Среди показателей физического здоровья значимые различия между группами с высокой и низкой активностью были выявлены только для шкалы ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием. В исследовании Yilmaz N и соавт. была выявлена корреляция между активностью заболевания и параметрами SF-36 [114]. В рамках РКИ, посвященного оценке эффективности тоцилизумаба у пациентов с АТ, было установлено, что исходные показатели по различным доменам опросника SF-36 были снижены по сравнению с нормативными значениями, соответствующими возрасту и полу пациентов. На фоне терапии тоцилизумабом отмечалось быстрое улучшение среднего итогового балла по психологическому компоненту опросника SF-36 к 12-й неделе. К 24-й неделе средние итоговые баллы как по физическому, так и по психическому компоненту продемонстрировали клинически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем (минимальная клинически значимая разница $>2,5$), и данный эффект сохранялся на протяжении 96 недель наблюдения [135].

Показатели шкалы EQ-5D-5L (индекс EQ-5D-5L и EQ-VAS) оказались значимо сопоставимы с популяционными [105]. При поуровневой оценке выявлено изменение частот в каждом домене с тенденцией к снижению показателей у пациентов с АТ в сравнении с популяционным исследованием. Более половины пациентов (79%) испытывали небольшую или умеренную боль и дискомфорт. Также более половины пациентов отмечали небольшую или умеренную тревогу/депрессию, сталкивались с небольшими или умеренными трудностями в процессе выполнения привычной повседневной деятельности и при ходьбе (68%, 61% и 57% соответственно). Самым распространенным описательным профилем здоровья у пациентов с АТ был “21222” (9%), профиль «11111» был выявлен у 5%

пациентов, в то время как в популяционном исследовании он встречался наиболее часто (27%). Между пациентами с высокой и низкой активностью заболевания не было выявлено различий ни в одном компоненте и в EQ-VAS. Только в трех исследованиях сообщается об использовании опросника EQ-5D для оценки качества жизни у пациентов с АТ. Quartuccio L сообщили о значимом улучшении показателей EQ-5D после терапии инфликсимабом у десяти пациентов. Однако данные EQ-5D были рассчитаны на основе показателей SF-36, а не получены непосредственно [134]. В исследовании Chen Z и соавт. и Chen B и соавт. было зафиксировано улучшение показателей качества жизни у пациентов с АТ после проведения реваскуляризации [89, 187].

Hellmann D и соавт. изучили наиболее важные аспекты качества жизни наиболее для пациентов с ГКА, и выяснили, что пациенты считают нарушение зрения наиболее существенным фактором, влияющим на их состояние [81]. Аналогично, в отличие от других васкулитов, АТ характеризуется специфическими особенностями, связанными с преимущественным поражением крупных сосудов. Данные особенности, не охватываемые в достаточной мере стандартными инструментами оценки качества жизни, такими как опросник SF-36, диктуют необходимость применения дополнительных методов исследования, таких как фокус-групповые исследования, для получения более полного представления о влиянии заболевания на качество жизни пациентов.

Наше исследование демонстрирует высокую эффективность иФНО- α , и ИЛ-6 и ингибиторов Янус-киназ у пациентов с АТ, рефрактерных к стандартной терапии. Частота достижения ремиссии составляла 78% и при этом оказалась несколько выше в группе пациентов, получавших иИЛ-6 по сравнению с группой пациентов, принимавшей иФНО- α ($n=36$ (90%) против $n=21$ (64%) соответственно, $p=0,010$). При этом иИЛ-6 оказались эффективны при применении как в виде первой линии терапии ГИБП, так и после предшествующего назначения другого ГИБП. В то же время иФНО- α , назначенные в качестве второго ГИБП при смене схемы терапии, были менее эффективны в снижении активности АТ и показали меньший стероид-сберегающий эффект. Наши данные не соответствуют ранее проведенным

исследованиям. Несмотря на то, что ACR рекомендуют применение прежде всего иФНО- α , а не иИЛ-6, в последнее время появляется все больше данных о сопоставимой эффективности иИЛ-6 и иФНО- α . В метаанализе 6 контролируемых исследований было показано, что препараты двух групп обладали сопоставимой эффективностью у пациентов с АТ [36, 210]. В частности, в крупном многоцентровом исследовании с участием 209 пациентов с АТ (n=291) эффективность терапии иФНО- α и тоцилизумабом статистически значимо не различалась [83]. Сходные результаты были получены еще в нескольких исследованиях [54, 86]. На данный момент отсутствуют крупные исследования, которые бы подтверждали более высокую эффективность иИЛ-6 по сравнению с иФНО- α . Необходимо учитывать ограничения, связанные с небольшим объемом выборки и относительно короткой продолжительностью периода наблюдения, при интерпретации результатов нашего исследования. Для подтверждения полученных данных и получения более надежных выводов требуется проведение РКИ.

Одна пациентка из нашей выборки принимала ритуксимаб в качестве терапии рефрактерного АТ в течение 15 месяцев. В результате ремиссия не была достигнута, что потребовало изменения схемы терапии. НЯ не были зарегистрированы. Эффективность ритуксимаба относительно пациентов с АТ на данный момент не доказана. Было проведено многоцентровое исследование, в которое было включено 11 пациентов с рефрактерным АТ, продолжительность приема ритуксимаба составила 11 (2;40) месяцев. Полный ответ спустя 6 месяцев был зарегистрирован только у одной пациентки [82].

Две пациентки из нашей выборки принимали препараты из группы ингибиторов Янус-киназ в течение 39 (35; 43) недель, обе пациентки достигли ремиссии заболевания, при этом стероид-сберегающий эффект регистрировался только в одном случае. На данный момент количество исследований, посвященных использованию ингибиторов Янус-киназ у пациентов с рефрактерным АТ, ограничено. Были проведены исследования для сравнения эффективности и безопасности тофацитиниба с лефлуномидом и метотрексатом. По результатам исследований тофацитиниб обеспечил наступление ремиссии у пациентов с АТ,

наблюдался благоприятный профиль безопасности [223, 85]. Необходимы дополнительные исследования для оценки применения ингибиторов Янус-киназ у пациентов с АТ. Продолжается РКИ исследование фазы III для изучения эффективности упадацитиниба у пациентов с АТ (NCT04161898).

Опубликован ряд отечественных работ, касающихся эффективности терапии ГИБП у пациентов с рефрактерным АТ, в частности описаны случаи успешного применения иИЛ-6 тоцилизумаба. В одном наблюдении терапия тоцилизумабом помогла достичь полной отмены ГКС и метотрексата и сохранить длительную клиничко-лабораторную ремиссию заболевания (89 недель). В двух других случаях оценка эффективности препарата была затруднена, общий эффект терапии был признан положительным, но недостаточным [5, 25]. Данные нашего исследования не противоречат полученным ранее результатам. Терапия тоцилизумабом в качестве первого препарата из группы ГИБП у 15 пациентов позволила добиться клиничко-лабораторной ремиссии. При переключении на тоцилизумаб после неуспешного лечения иФНО- α во всех случаях также удалось достичь ответа на терапию. В другом отечественном исследовании представлен опыт применения цертолизумаба пэгола у 6 пациенток с АТ, 3 из которых ранее получали инфликсимаб с недостаточным эффектом. В результате терапии все пациентки достигли полной ремиссии [28]. В настоящем исследовании цертолизумаб пэгол был использован в 21 случаях, ответ на лечение был достигнут в 14 из них. Однако мы зарегистрировали большую частоту рецидивов заболевания после периода ремиссии. Медиана промежутка до возникновения рецидива заболевания составила 30 [19; 108]. недель с начала введения препарата.

В опубликованных работах были выделены независимые факторы, связанные с достижением полного ответа на лечение. В одном исследовании при использовании однофакторной логистической регрессии возраст на момент назначения ГИБП >30 лет, курение, отсроченное начало терапии ГИБП, симптомы, связанные с ишемией, значение счета по шкале NIH ≥ 3 , уровень СРБ на момент начала заболевания >20 мг/л, начальная доза преднизолона ≥ 20 мг в сутки были статистически значимо связаны с полным ответом у пациентов, получавших

иФНО- α и тоцилизумаб. В многофакторной модели значимая ассоциация с полным ответом была подтверждена для возраста на момент начала заболевания (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,09–3,99), в то время как симптомы, связанные с ишемией (ОШ 0,26; 95% ДИ: 0,10–0,65), и исходный уровень преднизолона ≥ 20 мг в сутки оказались отрицательно связаны с достижением полного ответа [83]. В другом исследовании с лучшим ответом на терапию ГИБП были связаны более низкий уровень СРБ в начале лечения и менее интенсивное использование синтетических иммуносупрессивных препаратов перед началом терапии ГИБП [86]. Однако в проанализированной нами когорте пациентов факторов, статистически значимо ассоциированных с ремиссией, у пациентов с АТ, получающих ГИБП, установить не удалось.

Высокая частота обострений после отмены ГИБП оправдывает их длительное применение. В работе Molloy E и соавт. у всех 3 пациентов, прекративших лечение этанерцептом, и у 8 из 9 пациентов после отмены инфликсимаба развился рецидив заболевания. Двое из этих 9 пациентов возобновили прием инфликсимаба и снова достигли ремиссии [48]. В другом исследовании 2 из 20 пациентов, получавших иФНО- α , прекратили прием препарата после периода ремиссии. У обоих наблюдалось обострение заболевания, развившееся через 5 и 11 месяцев. После возобновления терапии иФНО- α пациентам вновь удалось достичь ремиссии [228]. В нашем исследовании у одной пациентки, получавшей иФНО- α , препарат был отменен в связи с достижением ремиссии заболевания. Однако после прекращения терапии возник рецидив заболевания, пациентка возобновила лечение ГИБП, в результате чего вновь достигла стойкой ремиссии. Prieto-Рeña D и соавт. проанализировали течение заболевания у 54 пациентов с рефрактерным АТ, получавших тоцилизумаб [219]. Ни у одного из 6 пациентов, прекративших терапию из-за стойкой ремиссии, не возникло рецидива после отмены тоцилизумаба. Медиана продолжительности применения тоцилизумаба составила 57,0 (52,0; 76,5) месяцев, ремиссия сохранялась до конца периода исследования, медиана длительности ремиссии до конца наблюдения – 37,5 (24,0; 63,5) месяцев.

Эти различия могут быть связаны с меньшей продолжительностью терапии ГИБП у пациентов нашей когорты.

В разных исследованиях частота рецидивов во время лечения ГИБП варьировала от 9 до 37% [63, 218, 193]. Наши результаты сопоставимы с данными литературы, для всей выборки частота обострений составила 21%. Частота обострений после достижения ремиссии была несколько выше при лечении иФНО- α , чем при использовании иИЛ-6, хотя различия между группами не достигали статистической значимости (7 (33%) и 5 (14%) соответственно; $p=0,183$). Частота возникновения НЯ у наших пациентов составила 24%, в 12% случаев потребовалось прерывание терапии в связи с их развитием. Аналогичная частота развития НЯ была зарегистрирована в обзоре литературы, где обобщаются данные по 84 пациентам с АТ, получавшим иФНО- α . В этой группе НЯ в основном были представлены инфекциями и реакциями гиперчувствительности в ответ на введение препарата [46]. Основными НЯ, по данным нашего исследования, также были инфекции (рецидивирующая герпетическая инфекция, пневмонии), аллергические реакции на препараты, неспецифические реакции (общее недомогание, головная боль, субфебрилитет, головокружение). По данным литературы частота возникновения НЯ была сходна в группах пациентов, получавших иИЛ-6 и иФНО- α [54, 83]. В нашем исследовании профиль безопасности также был сопоставим в группах пациентов, принимавших иИЛ-6 и иФНО- α . Следует учитывать, что оценка прогрессирующего поражения артерий в ретроспективном исследовании представляет сложности, так как исследования проводятся разными специалистами и на разном оборудовании (или с использованием разных методов). Необходимы РКИ для подтверждения эффективности и безопасности иФНО- α , иИЛ-6 и ингибиторов Янус-киназ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина АТ в дебюте может быть разнообразной, включающей как общие неспецифические признаки, так и симптомы, обусловленные поражением конкретных артерий. При лабораторном исследовании выявляется повышение маркеров острофазового воспаления (СРБ и СОЭ). Оценка пациентов с АТ, дебютировавшим в детском возрасте, показала, что для этой группы характерны более частое развитие лихорадки в начале заболевания и преобладание V ангиографического типа АТ.

У пациентов с АТ часто развиваются ССС и они являются основной причиной смертности. Однако оцениваемые нами факторы риска не оказались ассоциированы с развитием ССС. Поражение почечных артерий не было связано со снижением функции почек у пациентов с АТ. Наиболее значимым фактором в этом отношении оказался возраст.

Качество жизни пациентов с АТ по основным параметрам сопоставимо с популяционными показателями при использовании стандартных опросников SF-36 и EQ-5D-5L.

Была продемонстрирована высокая эффективность ГИБП у пациентов с рефрактерным АТ. При этом терапия иИЛ-6 в достижении ремиссии оказалась эффективнее по сравнению с иФНО- α при одинаковом профиле безопасности.

ВЫВОДЫ

1. Ведущими проявлениями у пациентов с АТ в дебюте заболевания оказались специфические симптомы заболевания: снижение пульса на сонной артерии или каротидинии (75%), снижение пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях (57%), разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст. (50%), – лабораторно сопровождавшиеся повышением маркеров острофазового воспаления (СРБ, СОЭ). Среди неспецифических симптомов чаще всего наблюдалась лихорадка (53%). У пациентов с началом заболевания до 18 лет среди клинических проявлений отмечалось более частое развитие лихорадки в дебюте заболевания, чем у пациентов с дебютом во взрослом возрасте (17 (74%) против 64 (49%), $p=0,040$), и чаще выявлялся V ангиографический тип АТ (20 (87%) против 81 (62%), $p=0,030$), характеризующийся поражением всех отделов аорты и ее ветвей.

2. У 26 (17%) пациентов с АТ наблюдалось 33 сердечно-сосудистых события, в том числе 30 инсультов, 3 ИМ, которые развивались более чем у половины пациентов до постановки АТ и в течение года после установления диагноза ($n=17$, 52%) и чаще встречались у мужчин. Традиционные факторы риска и прием ГИБП не были ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых событий. Среди пациентов с АТ, перенесших инсульт или ИМ, наблюдалось больше летальных исходов и оперативных вмешательств с целью реваскуляризации периферических артерий.

3. В обследованной нами когорте пациентов распространенность ХБП составила 22%. Снижение функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) было выявлено у 10 (7%) пациентов, протеинурия – у 2 (1%) пациентов. При использовании однофакторной логистической регрессии факторами, ассоциированными с величиной СКФ к концу наблюдения, были возраст в начале заболевания, ИМТ, гиперхолестеринемия, АГ. В многофакторной модели значимая ассоциация была подтверждена только для возраста. Указанные факторы объясняли 20% вариации значения СКФ. Поражение почечных артерий, в том

числе двустороннее, не оказалось значимым фактором. У пациентов с поражением почечной артерии значимо чаще регистрировалась АГ относительно пациентов без патологии почечных артерий ($n=40$ (82%) против $n=51$ (60%), $p=0,012$) и был ниже возраст на момент дебюта заболевания (20 (16; 31) лет против 30 (25; 36) лет, $p=0,012$).

4. При оценке качества жизни пациентов с АТ по шкале SF-36 показатели оказались схожими с таковыми в популяционном исследовании. По результатам анализа качества жизни с использованием шкалы EQ-5D-5L было выявлено умеренное снижение всех параметров относительно популяционного исследования, однако обобщенные показатели (EQ-VAS и индекс EQ-5D-5L) не были снижены (70 (50; 79) и 0,821 (0,730; 0,906) соответственно).

5. Наше исследование демонстрирует высокую эффективность ГИБП у пациентов с АТ, рефрактерных к стандартной терапии. Частота достижения ремиссии составила 78% и оказалась значимо выше в группе пациентов, получавших иИЛ-6 по сравнению с группой пациентов, принимавшей иФНО- α (36 (90%) против 21 (64%) соответственно, $p=0,010$). Частота обострений после достижения ремиссии была выше при лечении иФНО- α , чем при использовании иИЛ-6, хотя различия между группами не достигали статистической значимости (7 (33%) и 5 (14%) соответственно, $p=0,183$). ИФНО- α и иИЛ-6 оказывали сопоставимое стероид-сберегающее действие: медиана доз ГКС в пересчете на преднизолон снизилась с 11 до 5 мг в сутки ($p=0,003$) и с 18 до 8 мг в сутки ($p < 0,001$) соответственно. Основными НЯ по данным нашего исследования были инфекции, аллергические реакции на препараты и транзиторные индивидуальные реакции (учащение пульса, субфебрилитет, головные боли, миалгии). Профиль безопасности был сопоставимый в группах пациентов, принимавших иИЛ-6 и иФНО- α .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения прогноза и снижения риска ССС необходимо проводить диагностику для исключения или подтверждения АТ у молодых женщин при появлении одного или нескольких признаков, характерных для АТ (снижение пульса на сонной, подмышечной, плечевой или лучевой артериях, каротидинии, разница АД между верхними конечностями ≥ 20 мм рт.ст., лихорадка, головные боли), с лабораторными признаками острофазового воспаления (повышение СРБ, ускорение СОЭ).

2. Учитывая возможное развитие ССС в качестве первого проявления заболевания, рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с целью исключения АТ у молодых пациентов с впервые выявленными ССС.

3. В рамках мониторинга состояния пациентов с установленным диагнозом АТ целесообразно проведение динамического обследования с применением рутинных методов оценки функции почек (общий анализ мочи, альбумин-креатининовое соотношение в разовой порции мочи, определение креатинина в сыворотке крови) с целью своевременного выявления признаков поражения почек. Также рекомендуется периодическое выполнение исследований, направленных на визуализацию сосудов почек.

4. Среди ГИБП эффективными препаратами являются иФНО- α и иИЛ-6. Терапия иИЛ-6 может быть предпочтительна в связи с более высокой частотой достижения ремиссии по сравнению с иФНО- α при сопоставимом профиле безопасности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АНЦА	антитела к цитоплазме нейтрофилов
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АР	аортальная регургитация
АТ	артериит Такаясу
АЭТА	антиэндотелиальные антитела
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
БЦА	брахиоцефальные артерии
БЦС	брахиоцефальный ствол
ВБА	верхняя брыжеечная артерия
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ГКА	гигантоклеточный артериит
ГКС	глюкокортикостероиды
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
иИЛ-6	ингибиторы интерлейкина-6
иФНО- α	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа
КТА	компьютерная томографическая ангиография
ЛГ	легочная гипертензия
лВСА	левая внутренняя сонная артерия
лНСА	левая наружная сонная артерия
лОСА	левая общая сонная артерия
лПА	левая позвоночная артерия

лПКЛА	левая подключичная артерия
ММП	матриксные металлопротеиназы
МРА	магнитно-резонансная ангиография
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НБА	нижняя брыжеечная артерия
НСА	наружная сонная артерия
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ	отношение шансов
пВСА	правая внутренняя сонная артерия
пНСА	правая наружная сонная артерия
пОСА	правая общая сонная артерия
пПА	правая позвоночная артерия
пПКЛА	правая подключичная артерия
ПЭТ с 18F-ФДГ	позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой
ПЭТ/КТ	позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
ПЭТ/МРТ	позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с магнитно-резонансной томографией
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
СД	сахарный диабет
СКС	стандартизированный коэффициент смертности
ССС	сердечно-сосудистое событие
ТИМП	тканевой ингибитор металлопротеиназы
УЗИ	ультразвуковое исследование
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность

ЧС	чреВНЫЙ СТВОЛ
ACR	American College of Rheumatology
BAFF	B-cell activating factor
C1q	complement component 1
C3	complement component 3
CCL	chemokine (C-C motif) ligand
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) ligand
DCVAS	Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions questionnaire
EQ-VAS	EuroQol Visual Analogue Scale
EULAR	The European Alliance of Associations for Rheumatology
GD Т-клетки	Gamma delta T cell
GPNMB	Glycoprotein nonmetastatic melanoma B
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety subscale)
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale (Depression subscale)
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human Leukocyte Antigens
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgG1	Immunoglobulin G1
IgM	Immunoglobulin M
IFN- γ	Interferon gamma
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LILRA3	Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily A member 3
LILRB3	Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 3
MCS	Mental Component Summary

MLX	Max-like protein X
MFI-20	The Modified Fatigue Impact Scale
NIH	National Institute of Health
NK	Natural Killer cells
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PCS	Physical Component Summary
PECAM-1	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1
PF	Physical Functioning
PROMs	Patient-Reported Outcome Measures
PTX-3	Pentraxin 3
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-Expressed and Secreted
RE	Role-Emotional
RP	Role-Physical Functioning
RPS9	Ribosomal Protein S9
SAA	Serum Amyloid A
SF	Social Functioning
SF-36	Short Form (36 questions) Health Survey
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. АА-амилоидоз – редкая причина поражения почек у пациентки с артериитом Такаясу / В. Е. Логина, Н. М. Буланов, Е. И. Кузнецова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – № 1 (36). – С. 73–78.
2. Артериит Такаясу у длительно лихорадящего ребенка. Дифференциальный диагноз. Разбор клинического случая / Н. А. Чегодаева, Е. Б. Ольхова, О. В. Зайцева [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 11. – С. 140–147.
3. Артериит Такаясу: результаты ретроспективного анализа пациентов уральской популяции / И. Э. Бородина, А. А. Попов, Г. Г. Салаватова [и др.] // Вестник Российского Государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 102–111.
4. Артериит Такаясу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных / Н. Мухин, И. О. Смитиенко, П. И. Новиков [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – № 3 (23). – С. 55–61.
5. Бекетова, Т. В. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы / Т. В. Бекетова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 5 (55). – С. 536–548.
6. Белова, Е. С. Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит) у женщины 46 лет / Е. С. Белова, Т. А. Баешева // Междисциплинарные исследования. – 2017. – № 4 (15). – С. 29–36.
7. Бородина, И. Э. Влияние поздней диагностики на выживаемость и риск развития сосудистых осложнений у пациентов с артериитом Такаясу / И. Э. Бородина, А. А. Попов, Л. А. Шадрин // Научно-практическая ревматология. – 2021. – № 6 (59). – С. 720–726.
8. Возможности комплексного медикаментозного и эндоваскулярного лечения легочной гипертензии при артериите Такаясу с преимущественным поражением легочных артерий / Т. В. Мартынюк, А. М. Алеевская, В. В. Грамович [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 5 (92). – С. 85–91.

9. К истории изучения болезни Такаясу и хирургических методов ее лечения / А. Е. Зотиков, В. А. Кульбак, А. В. Абросимов [и др.] // Атеротромбоз. – 2020. – № 2. – С. 143–160.
10. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятного прогноза артериита Такаясу у кыргызских пациентов / Г. М. Койлубаева, А. М. Болотбекова, М. Т. Бейшенкулов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – № 5 (61). – С. 576–583.
11. Клинический случай дебюта артериита Такаясу при первично выявленном инфаркте миокарда / Н. С. Быстрицкая, М. А. Степченко, Е. М. Хардикова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 57.
12. Легочная гипертензия при артериите Такаясу / Н. С. Гончарова, А. В. Казымлы, А. В. Наймушин [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 12 (55). – С. 116–120.
13. Насонов, Е. Л. Ингибиция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды / Е. Л. Насонов, А. М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 6 (55). – С. 590–599.
14. О многообразии клинических проявлений болезни Такаясу / С. С. Александров, А. А. Редников, А. А. Доманин [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. – № 1 (11). – С. 9–14.
15. Огнерубов, Н. А. Возможности ПЭТ/КТ в диагностике и мониторинге терапии артериита Такаясу: клинические наблюдения / Н. А. Огнерубов, Т. С. Антипова // Вестник российских университетов. Математика. – 2017. – № 6–2 (22). – С. 1437–1444.
16. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 1. – С. 36–48.
17. Распространенность и факторы риска хронической болезни почек у пациентов с артериитом Такаясу / Н. М. Буланов, В.Е. Логина, А.А. Ефимова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – № 3 (38). – С. 19–23.

18. Ройтберг, Г. Е. Лучевая диагностика артериита Такаясу. Обзор литературы / Г. Е. Ройтберг, И. В. Низиенко, О. Е. Платонова // Терапия. – 2023. – (5). – С. 135–141.
19. Семенкова, Е. Н. Системные некротизирующие васкулиты / Е. Н. Семенкова. – М.: Русский врач, 2001.
20. Смитиенко, И. О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Смитиенко Илья Олегович; [Место защиты: Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2010. – 22 с.
21. Смитиенко, И. О. Методы визуализации сосудистого воспаления при артериите Такаясу / И. О. Смитиенко, Е. В. Атясова, П. И. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 7 (25). – С. 442–445.
22. Современные подходы к терапии артериита Такаясу / О. Н. Егорова, Г. М. Тарасова, Г. М. Койлубаева [и др.] // Современная ревматология. – 2024. – № 1 (18). – С. 101–108.
23. Сочетание анкилозирующего спондилита и артериита Такаясу: описание клинического случая / О. Б. Несмеянова, Г. М. Хусаинова, Е. А. Богданова [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – № 4 (13). – С. 75–78.
24. Сочетание анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита: клинические наблюдения и обзор литературы / А. А. Годзенко, Е. В. Черемушкина, А. Е. Димитрева [и др.] // Современная ревматология. – 2021. – № 4 (15). – С. 72–80.
25. Стойкий эффект тоцилизумаба при рефрактерном артериите Такаясу (клиническое наблюдение) / Г. М. Койлубаева, А. Ш. Сарыбаев, А. М. Болотбекова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 2 (60). – С. 242–248.
26. Трудности диагностики и ведения больных с артериитом Такаясу: описание 5-летнего клинического наблюдения / А. В. Петров, А. А. Заяева, Ю. В. Усаченко [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – № 5 (13). – С. 377–384.

27. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. – Москва, 2020. – URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf. – Текст : электронный.
28. Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы / П. И. Новиков, И. О. Смитиенко, М. В. Соколова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 3 (56). – С. 333–338.
29. Частота встречаемости и особенности поражения артерий у пациентов с артериитом Такаясу в Саратовской области / А. С. Бахметьев, М. Л. Нехонацкая, О. Г. Двоенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 93–95.
30. Чихладзе, Н. М. Артериальная гипертензия у больных неспецифическим аортоартериитом / Н. М. Чихладзе // Системные гипертензии. – 2018. – № 2 (15). – С. 43–48.
31. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям / Н. М. Буланов, П. И. Новиков, М. А. Литвинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – № 5 (94). – С. 704–708.
32. Эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли α и ингибиторов интерлейкина β у пациентов с рефрактерным течением артериита Такаясу / В. Е. Логина, Н. М. Буланов, А. А. Ефимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2024. – № 6 (62). – С. 606–613.
33. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) / П. В. Главнов, Н. Н. Лебедева, В. А. Кащенко [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2015. – № 4. – С. 48–72.
34. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, M. A. Alba [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2013. – Vol. 1 (65). – P. 11.
35. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / B. Hellmich, A. Agueda, S. Monti [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2020. – Vol. 1 (79). – P. 19–30.

36. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis / M. Maz, S. A. Chung, A. Abril [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2021. – Vol. 8 (73). – P. 1349–1365.
37. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis / P. C. Grayson, C. Ponte, R. Suppiah [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 12 (81). – P. 1654–1660.
38. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis / C. Ponte, P. C. Grayson, J. C. Robson // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 12 (81). – P. 1647–1653.
39. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis / P. C. Grayson, C. Ponte, R. Suppiah [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 3 (81). – P. 309–314.
40. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis / J. C. Robson, P. C. Grayson, C. Ponte [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2022. – Vol. 3 (74). – P. 393–399.
41. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis / R. Suppiah, J. C. Robson, P. C. Grayson [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 3 (81). – P. 321–326.
42. A study on the risk factors of coronary artery disease in patients with Takayasu arteritis / Y. Wang, S. J. Jia, Y. Zhou [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2020. – Vol. 5 (12). – P. 2031–2038.
43. Anaemia and low body mass index are associated with increased cardiovascular disease in patients with Takayasu arteritis / Q. Liu, A. Dang, N. Lv [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2016. – Vol. 97 (34). – P. S16–S20.
44. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification / A. Hata, S. Noda, T. Moriwaki [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 1996. – Vol. 54. – P. S155–S163.

45. Angiographic profile and endovascular interventions in Takayasu's arteritis / A. P. Singh, S. B. Chikkaswamy, S. Patra [et al.] // *The Journal of Invasive Cardiology*. – 2015. – Vol. 1 (27). – P. 8–13.
46. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature / C. Comarmond, E. Plaisier, K. Dahan [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2012. – Vol. 9 (11). – P. 678–684.
47. Antiplatelet Therapy for the Prevention of Arterial Ischemic Events in Takayasu Arteritis / A. W. S. de Souza, N. P. Machado, V. M. Pereira [et al.] // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 6 (74). – P. 1236–1241.
48. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up / E. S. Molloy, C. A. Langford, T. M. Clark [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2008. – Vol. 11 (67). – P. 1567–1569.
49. Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? / B. Seeliger, J. Sznajd, J. C. Robson [et al.] // *Rheumatology*. – 2017. – Vol. 7 (56). – P. 1154–1161.
50. AS, C. Current Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis / A. S. C., D. Danda // *International Heart Journal*. – 2023. – Vol. 4 (64). – P. 23–195.
51. Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound / C. Lottspeich, C. Dechant, A. Köhler [et al.] // *Ultraschall in der Medizin – European Journal of Ultrasound*. – 2019. – Vol. 05 (40). – P. 638–645.
52. Association of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Activity With Angiographic Progression of Disease in Large Vessel Vasculitis / K. A. Quinn, J. M. A. Ahlman, H. D. Alessi [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2023. – Vol. 1 (75). – P. 98–107.
53. Barra, L. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis / L. Barra, G. Yang, C. Pagnoux // *Autoimmunity Reviews*. – 2018. – Vol. 7 (17). – P. 683–693.
54. Biologic treatments in Takayasu's Arteritis: A comparative study of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab / F. Alibaz-Oner, S. Kaymaz-Tahra, Ö. Bayındır [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2021. – Vol. 6 (51). – P. 1224–1229.

55. Brooks, R. EQ-5D: a plea for accurate nomenclature / R. Brooks, K. S. Boye, B. Slaap // *Journal of Patient-Reported Outcomes*. – 2020. – Vol. 1 (4). – P. 52.
56. Bruce, B. The Health Assessment Questionnaire (HAQ) / B. Bruce, J. F. Fries // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2005. – Vol. 5 Suppl 39 (23). – P. S14–S18.
57. Cardiac Valve Involvement in Takayasu Arteritis Is Common: A Retrospective Study of 1,069 Patients Over 25 Years / Y. Zhang, K. Yang, X. Meng [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 4 (356). – P. 357–364.
58. Cerebrovascular events in Takayasu arteritis: a multicenter case-controlled study / P. Couture, T. Chazal, C. Rosso [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 4 (265). – P. 757–763.
59. Cerebrovascular Ischemic Events in Patients With Takayasu Arteritis / A. Mirouse, S. Deltour, D. Leclercq [et al.] // *Stroke*. – 2022. – Vol. 5 (53). – P. 1550–1557.
60. Characteristics and Medium-term Outcomes of Takayasu Arteritis–related Renal Artery Stenosis: Analysis of a Large Chinese Cohort / Y. Sun, X. Dai, P. Lv [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2021. – Vol. 1 (48). – P. 87–93.
61. Chiew, Y. R. An Unusual Case of Stroke as the Initial Manifestation of Early Takayasu Arteritis with Normal Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR): Diagnosis and Treatment / Y. R. Chiew, Y. H. C. Seet // *American Journal of Case Reports*. – 2022. – Vol. 23. – P. 3479.
62. Childhood-Onset Takayasu Arteritis: Clinical Features of Disease and Relapse Risk Factors / V. Podzolkova, G. Lyskina, O. Shpitionkova [et al.] // *Children*. – 2025. – Vol. 1 (12). – P. 70.
63. Clifford, A. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis / A. Clifford, G. S. Hoffman // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2014. – Vol. 1 (26). – P. 7–15.
64. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu’s arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients / L. Fan, H. Zhang, J. Cai, [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2019. – Vol. 1 (21). – P. 31.

65. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult onset disease / D. Danda, R. Goel, G. Joseph [et al.] // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 5 (60). – P. 2246–2255.
66. Clinical Features and Outcomes of Takayasu Arteritis with Neurological Symptoms in China: A Retrospective Study / L. Yang, H. Zhang, X. Jiang [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2015. – Vol. 10 (42). – P. 1846–1852.
67. Clinical spectrum and outcome of Takayasu's arteritis in children / N. Hassold, P. Dusser, A. Laurent [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2024. – Vol. 5 (91). – P. 105735.
68. Clinical study of children with Takayasu arteritis: a retrospective study from a single center in China / Y. Feng, X. Tang, M. Liu [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2017. – Vol. 1 (15). – P. 29.
69. Cluster analysis of arterial involvement in Takayasu arteritis reveals symmetric extension of the lesions in paired arterial beds / L. Arnaud, J. Haroche, D. Toledano [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 4 (63). – P. 1136–1140.
70. Coexistence of Takayasu's Arteritis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases / C. de Almeida Martins, A. Caon, C. Facanali [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 5.
71. Comparison of Presentation and Prognosis of Takayasu Arteritis with or without Stroke or Transient Ischemic Attack-A Retrospective Cohort Study / D. P. Misra, U. Rathore, P. Mishra [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 11 (12). – P. 1904.
72. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating arteritis activity in Takayasu arteritis patients / Y. Wang, Y. H. Wang, X. P. Tian i [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 4 (39). – P. 1229–1235.
73. Correlation of neurological manifestations of Takayasu's arteritis with cerebral angiographic findings / H. J. Kim, D. C. Suh, J. K. Kim [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2005. – Vol. 2 (29). – P. 79–85.
74. Cyclophosphamide could be a better choice than methotrexate as induction treatment for patients with more severe Takayasu's arteritis / Y. Sun, L. Ma, X. Kong [et al.] // *Rheumatology International*. – 2017. – Vol. 12 (37). – P. 2019–2026.

75. Dardik, A. Successful delayed bilateral renal revascularization during active phase of Takayasu's arteritis / A. Dardik, B. J. Ballermann, G. M. Williams // *Journal of Vascular Surgery*. – 1998. – Vol. 3 (27). – P. 552–554.
76. Daxini, A. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review / A. Daxini, K. Cronin, A. G. Sreih // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 9 (37). – P. 2579–2584.
77. Dhawan, V. Role of C–C chemokines in Takayasu's arteritis disease / V. Dhawan, N. Mahajan, S. Jain // *International Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 1 (112). – P. 105–111.
78. Diagnostic Features, Treatment, and Outcomes of Takayasu Arteritis in a US Cohort of 126 Patients / J. Schmidt, T. A. Kermani, A. K. Bacani [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2013. – Vol. 8 (88). – P. 822–830.
79. Disease-modifying anti-rheumatic drugs for the management of Takayasu arteritis-a systematic review and meta-analysis / D. P. Misra, U. Rathore, P. Patro [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 11 (40). – P. 4391–4416.
80. Disease-specific factors associated with cardiovascular events in patients with Takayasu arteritis / O. C. Kwon, J. H. Park, Y. B. Park [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2020. – Vol. 1 (22). – P. 180.
81. Domains of health-related quality of life important to patients with giant cell arteritis / D. B. Hellmann, M. L. Uhlfelder, J. H. Stone [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2003. – Vol. 6 (49). – P. 819–825.
82. Effectiveness and safety of rituximab in Takayasu arteritis: a multicenter retrospective study / A. Mekinian, L. Noé, C. Salvarani, [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2024. – Vol. 2 (91). – P. 105658.
83. Efficacy and safety of TNF- α antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: multicentre retrospective study of 209 patients / A. Mekinian, L. Biard, L. Dagna [et al.] // *Rheumatology*. – 2022. – Vol. 4 (61). – P. 1376–1384.
84. 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) / Y. Nakaoka, M. Isobe, S. Takei [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 3 (77). – P. 348–354.

85. Efficacy and safety of tofacitinib versus leflunomide with glucocorticoids treatment in Takayasu arteritis: A prospective study / J. Wang, X. Dai, L. Ma [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2022. – Vol. 55. – P. 152018.

86. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis / A. Mekinian, C. Comarmond, M. Resche-Rigon [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 18 (132). – P. 1693–1700.

87. Elevated chemokines concentration is associated with disease activity in Takayasu arteritis / H. Dong, Y. Zhang, Y. Zou [et al.] // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 143. – P. 155515.

88. Enalapril and Losartan Augment Endogenous Nitric Oxide Release in Takayasu's Arteritis / G. Sukau, M. Pollok, C. A. Baldamus [et al.] // *Angiology*. – 2000. – Vol. 1 (51). – P. 69–75.

89. Endovascular Revascularization for Carotid Artery Occlusion in Patients with Takayasu Arteritis / B. Chen, H. X. Yu, J. Zhang [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 5 (49). – P. 498–505.

90. Endovascular Versus Open Surgical Intervention in Patients with Takayasu's Arteritis: A Meta-analysis / J. H. Jung, Y. H. Lee, G. G. Song [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 6 (55). – P. 888–899.

91. Essaian, A. M. E. Prevalence of chronic kidney disease in primary care patients. results of a prospective observational study in 12 regions of Russia / A. M. E. Essaian, G. P. A. Arutyunov, O. G. M. Melikhov // *Nephrology*. – 2021. – Vol. 3_2021. – P. 6–16.

92. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update / C. Dejaco, S. Ramiro, M. Bond [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2024. – Vol. 6 (83). – P. 741–751.

93. Exercise in Takayasu Arteritis: Effects on Inflammatory and Angiogenic Factors and Disease-Related Symptoms / D. S. Oliveira, S. K. Shinjo, M. G. Silva [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2017. – Vol. 6 (69). – P. 892–902.

94. Extravascular manifestations of Takayasu arteritis: focusing on the features shared with spondyloarthritis / O. C. Kwon, S. W. Lee, Y. B. Park [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2018. – Vol. 20 (1). – P. 142.
95. Formation of New Vasa Vasorum in Vasculitis / M. Kaiser, B. Younge, J. Björnsson [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 1999. – Vol. 3 (155). – P. 765–774.
96. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with a community population in Finland / T. Sokka, E. Krishnan, A. Häkkinen [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2003. – Vol. 1 (48). – P. 59–63.
97. Gao, S. Takayasu arteritis presenting with massive cerebral ischemic infarction in a 35-year-old woman: a case report / S. Gao, R. Wang // *Journal of Medical Case Reports*. – 2013. – Vol. 1 (7). – P. 179.
98. Gender differences in clinical presentation and vascular pattern in patients with Takayasu arteritis / A. Tomelleri, C. Campochiaro, S. Sartorelli [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2019. – Vol. 6 (48). – P. 482–490.
99. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / B. Bikbov, C. A. Purcell, A. S. Levey [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 10225 (395). – P. 709–733.
100. Glomerular Disease Associated with Takayasu Arteritis: 6 Cases Analysis and Review of the Literature / X. Li, W. Ye, Y. Wen [et al.] // *Chinese Medical Sciences Journal*. – 2009. – Vol. 2 (24). – P. 69–75.
101. Grossman, E. Clinical Use of Captopril in Takayasu's Disease / E. Grossman // *Archives of Internal Medicine*. – 1984. – Vol. 1 (144). – P. 95.
102. Hlavaty, L. Takayasu Arteritis of the Coronary Arteries Presenting as Sudden Death in a White Teenager / L. Hlavaty, F. Diaz, L. Sung // *American Journal of Forensic Medicine & Pathology*. – 2015. – Vol. 3 (36). – P. 221–223.
103. Hoffman, G. S. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis / G. S. Hoffman, A. E. Ahmed // *International Journal of Cardiology*. – 1998. – Vol. 66. – P. S191–S194.

104. Hoffmann, M. Cerebrovascular Findings in Takayasu Disease / M. Hoffmann, P. Corr, J. Robbs // *Journal of Neuroimaging*. – 2000. – Vol. 2 (10). – P. 84–90.
105. Hołownia-Voloskova, M. Population norms of health-related quality of life in Moscow, Russia: the EQ-5D-5L-based survey / M. Hołownia-Voloskova, A. Tarbastaev, D. Golicki // *Quality of Life Research*. – 2021. – Vol. 3 (30). – P. 831–840.
106. Hybrid 18F-FDG-PET with CT angiography for diagnosis of Takayasu arteritis / D. N. Marco, R. Gilabert, M. C. Cid [et al.] // *Rheumatology*. – 2024. – Vol. 8 (63). – P. e217–e218.
107. Identification of Multiple Genetic Susceptibility Loci in Takayasu Arteritis / G. Saruhan-Direskeneli, T. Hughes, K. Aksu [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2013. – Vol. 93 (2). – P. 298–305.
108. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study / L. Ortiz-Fernández, J. G. Saruhan-Direskeneli, F. Alibaz-Oner [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2021. – Vol. 1 (108). – P. 84–99.
109. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Intergenic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study / P. A. Renauer, G. Saruhan-Direskeneli, P. Coit [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2015. – Vol. 5 (67). – P. 1361–1368.
110. Illness Perceptions and Fatigue in Systemic Vasculitis / P. C. Grayson, N. A. Amudala, C. A. Mclear [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2013. – Vol. 11 (65). – P. 1835–1843.
111. Imaging in diagnosis, monitoring and outcome prediction of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the 2023 update of the EULAR recommendations / P. Bosch, M. Bond, C. Dejaco [et al.] // *RMD Open*. – 2023. – Vol. 3 (9). – P. e003379.
112. Imaging large vessel vasculitis with fully integrated PET/MRI: a pilot study / I. Einspieler, K. Thürmel, T. Pyka [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2015. – Vol. 7 (42). – P. 1012–1024.

113. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis / L. Barra, T. Kanji, J. Malette [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2018. – Vol. 2 (17). – P. 175–187.
114. Impaired quality of life, disability and mental health in Takayasu's arteritis / N. Yilmaz, M. Can, F. A. Oner [et al.] // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 10 (52). – P. 1898–1904.
115. Incidence, prevalence and risk of stroke in patients with Takayasu arteritis: a nationwide population-based study in South Korea / S. S. Ahn, M. Han, Y. B. Park [et al.] // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2022. – Vol. 2 (7). – P. 149–157.
116. Increased levels of soluble forms of adhesion molecules in Takayasu arteritis / S. Noguchi, F. Numano, M. B. Gravanis [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 1998. – Vol. 66. – P. S23–S33.
117. Increased modifiable cardiovascular risk factors in patients with Takayasu arteritis: a multicenter cross-sectional study / A. M. dos Santos, R. G. Misse, I. B. P. Borges [et al.] // *Advances in Rheumatology*. – 2021. – Vol. 61(1). – P. 19769.
118. Increased mortality rate in Takayasu arteritis is largely driven by cardiovascular disease: a cohort study / S. Jagtap, P. Mishra, U. Rathore [et al.] // *Rheumatology*. – 2024. – Vol. 12 (63). – P. 3337–3345.
119. Insufficient Use of Corticosteroids without Immunosuppressants Results in Higher Relapse Rates in Takayasu Arteritis / T. Mutoh, T. Shirai, H. Fujii [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2 (47). – P. 255–263.
120. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu Arteritis / M. Noris, E. Daina, S. Gamba [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 1 (100). – P. 55–60.
121. Ischemic Stroke in Takayasu's Arteritis: Lesion Patterns and Possible Mechanisms / J. Hwang, S. J. Kim, O. Y. Bang [et al.] // *Journal of Clinical Neurology*. – 2012. – Vol. 2 (8). – P. 109.
122. Ishikawa, K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy / K. Ishikawa // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1988. – Vol. 4 (12). – P. 964–972.

123. Ishikawa, K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease) / K. Ishikawa // *Circulation*. – 1978. – Vol. 1 (57). – P. 27–35.
124. Kaymaz-Tahra, S. Assessment of damage in Takayasu's arteritis / S. Kaymaz-Tahra, F. Alibaz-Oner, H. Direskeneli // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2020. – Vol. 4 (50). – P. 586–591.
125. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / G. Eknoyan, N. Lameire, K. Eckardt [et al.] // *Kidney Int Suppl*. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 5–14.
126. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / P. E. Stevens, S. B. Ahmed, J. J. Carrero [et al.] // *Kidney International*. – 2024. – Vol. 4 (105). – P. S117–S314.
127. Kerr, G. S. Takayasu Arteritis / G. S. Kerr // *Annals of Internal Medicine*. – 1994. – Vol. 11 (120). – P. 919.
128. Kidney involvement in medium- and large-vessel vasculitis / F. Maritati, F. Iannuzzella, M. P. Pavia [et al.] // *Journal of Nephrology*. – 2016. – Vol. 4 (29). – P. 495–505.
129. Kim, E. S. H. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management / E. S. H. Kim, J. Beckman // *Heart*. – 2018. – Vol. 7 (104). – P. 558–565.
130. Kim, H. Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis / H. Kim, L. Barra // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2018. – Vol. 6 (47). – P. 900–906.
131. Large-vessel vasculitis / D. Pugh, M. Karabayas, N. Basu [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2022. – Vol. 1 (7). – P. 93.
132. Leflunomide in Takayasu arteritis – A long term observational study / A. W. S. de Souza, R. A. Agustinelli, H. C. Almeida [et al.] // *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. – 2016. – Vol. 4 (56). – P. 371–375.
133. Lins, L. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review / L. Lins, F. M. Carvalho // *SAGE Open Medicine*. – 2016. – Vol. 4. – P. 2050312.

134. Long-term efficacy and improvement of health-related quality of life in patients with Takayasu's arteritis treated with infliximab / L. Quartuccio, F. Schiavon, F. Zuliani [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2012. – Vol. 6 (30). – P. 922–928.
135. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study / Y. Nakaoka, M. Isobe, Y. Tanaka [et al.] // *Rheumatology*. – 2020. – Vol. 9 (59). – P. 2427–2434.
136. Long-term outcomes of patients with Takayasu arteritis and renal artery involvement: a cohort study / C. Baldwin, A. J. Mohammad, C. Cousins [et al.] // *Rheumatology Advances in Practice*. – 2018. – Vol. 2 (2). – P. 3456–3578.
137. Longterm Outcomes of Renal Artery Involvement in Takayasu Arteritis / S. Hong, B. Ghang, Y. G. Kim [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2017. – Vol. 4 (44). – P. 466–472.
138. Management of severe hypertension in childhood Takayasu's arteritis / L. S. Milner, D. W. Jacobs, P. D. Thomson [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 1991. – Vol. 5 (1). – P. 38–41.
139. Miller, D. V. The pathology of large-vessel vasculitides / D. V. Miller, J. J. Maleszewski // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2011. – Vol. 64 (29). – P. S92–S98.
140. Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides / T. Garen, K. Lerang, A. M. Hoffmann-Vold [et al.] // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 2 (58). – P. 313–320.
141. Neurological Manifestations of Takayasu Arteritis / L. Zhou, J. Ni, S. Gao [et al.] // *Chinese Medical Sciences Journal*. – 2011. – Vol. 26 (4). – P. 227–230.
142. Ni, R. What is new in imaging to assist in the diagnosis of giant cell arteritis and Takayasu's arteritis since the EULAR and ACR/VF recommendations? / R. Ni, M. J. Kohler // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1495644.
143. Nikiphorou, E. Editorial: Comorbidity Burden in Rheumatic Diseases / E. Nikiphorou, M. T. Nurmohamed, Z. Szekanecz // *Frontiers in Medicine*. – 2018. – Vol. 5. – P. 197.

144. Nomenclature of Systemic Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, K. Andrassy [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1994. – Vol. 2 (37). – P. 187–192.
145. NOTCH-induced rerouting of endosomal trafficking disables regulatory T cells in vasculitis / K. Jin, Z. Wen, B. Wu [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 1 (131). – P. 345–456.
146. Novel Biomarkers for the Precise Diagnosis and Activity Classification of Takayasu Arteritis / X. Cui, F. Qin, L. Song [et al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2019. – Vol. 12 (1). – P. 876–964.
147. Numano, F. Takayasu's arteritis / F. Numano, K. Ishikawa, M. Numano // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 9234 (356). – P. 1023–1025.
148. Ocular Manifestations in an Italian Cohort of Patients with Takayasu Arteritis / R. Dammacco, L. Cimino, L. De Simone [et al.] // *Ocular Immunology and Inflammation*. – 2023. – Vol. 5 (31). – P. 945–954.
149. Ocular manifestations of Takayasu arteritis / J. Peter, S. David, D. Danda [et al.] // *Retina*. – 2011. – Vol. 6 (31). – P. 1170–1178.
150. Onen, F. Epidemiology of Takayasu arteritis / F. Onen, N. Akkoc // *La Presse Médicale*. – 2017. – Vol. 7–8 (46). – P. e197–e203.
151. Outcome Measures in Large Vessel Vasculitis: Relationship Between Patient-, Physician-, Imaging-, and Laboratory-Based Assessments / C. A. Rimland, K. A. Quinn, J. S. Rosenblum [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2020. – Vol. 9 (72). – P. 1296–1304.
152. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients / A. Mirouse, L. Biard, C. Comarmond [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2019. – Vol. 96. – P. 35–39.
153. Overview of Late Outcome of Medical and Surgical Treatment for Takayasu Arteritis / H. Ogino, H. Matsuda, K. Minatoy [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 25 (118). – P. 2738–2747.
154. Patient-Reported Outcome Measures in Takayasu Arteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. P. Misra, U. Rathore, P. Patro [et al.] // *Rheumatology and Therapy*. – 2021. – Vol. 3 (8). – P. 1073–1093.

155. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis / K. A. Quinn, K. B. Gribbons, S. Carette [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2020. – Vol. 4 (50). – P. 576–581.
156. Paula, de L. E. Clinical and vascular features of Takayasu arteritis at the time of ischemic stroke / L. E. de Paula, A. R. Alverne, S. K. Shinjo // *Acta Reumatologica Portuguesa*. – 2013. – Vol. 4 (38). – P. 248–251.
157. Performance of the PET vascular activity score (PETVAS) for qualitative and quantitative assessment of inflammatory activity in Takayasu's arteritis patients / F. Kang, Q. Han, X. Zhou [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2020. – Vol. 13 (47). – P. 3107–3117.
158. PET/MRI in large-vessel vasculitis: clinical value for diagnosis and assessment of disease activity / C. Laurent, L. Ricard, O. Fain [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 1 (9). – P. 12388.
159. Pincus, T. Can a Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores be informative in patients with all rheumatic diseases? / T. Pincus, T. Sokka // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2007. – Vol. 4 (21). – P. 733–753.
160. Polgar, J. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad / J. Polgar, J. Matuskova, D. D. Wagner // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 8 (3). – P. 1590–1596.
161. Ponte, C. Clinical features and structured clinical evaluation of vasculitis / C. Ponte, A. F. Águeda, R. A. Luqmani // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 1 (32). – P. 31–51.
162. Potential Role of Macrophage Phenotypes and CCL2 in the Pathogenesis of Takayasu Arteritis / X. Kong, M. Xu, X. Cui [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 646516.
163. Presentation and Disease Course of Childhood-Onset Versus Adult-Onset Takayasu Arteritis / F. A. Aeschlimann, L. Barra, R. Alsolaimani [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2019. – Vol. 2 (71). – P. 315–323.

164. Prevalence of cardiovascular risk factors, the use of statins and of aspirin in Takayasu Arteritis / C. Laurent, S. Prieto-González, P. Belnou [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 1 (11). – P. 14404.
165. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) / M. Dougados, M. Soubrier, A. Antunez [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73 (1). – P. 62–68.
166. Progress Towards a Core Set of Outcome Measures in Small-vessel Vasculitis. Report from OMERACT 9 / P. A. Merkel, K. Herlyn, A. D. Mahr [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2009. – Vol. 10 (36). – P. 2362–2368.
167. P-Selectin Expression, but not GPIIb/IIIa Activation, is Enhanced in the Inflammatory Stage of Takayasu's Arteritis / N. Kasuya, Y. Kishi, M. Isobe [et al.] // *Circulation Journal*. – 2006. – Vol. 5 (70). – P. 600–604.
168. PTX3 Intercepts Vascular Inflammation in Systemic Immune-Mediated Diseases / G. A. Ramirez, P. Rovere-Querini, M. Blasi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1135.
169. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis: diagnosis before pulmonary hypertension / J. Yang, M. Peng, J. Shi [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2019. – Vol. 1 (19). – P. 225.
170. Quality of life in patients with Takayasu's arteritis is impaired and comparable with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients / S. Akar, G. Can, O. Binicier [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2008. – Vol. 7 (27). – P. 859–865.
171. Quality of life of patients with Takayasu's arteritis / C. J. Abularrage, M. B. Slidell, A. Sidawy [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2008. – Vol. 47 (1). – P. 131–137.
172. Rao, J. K. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria in the Diagnosis of Vasculitis / J. K. Rao, N. B. Allen, T. Pincus // *Annals of Internal Medicine*. – 1998. – Vol. 5 (129). – P. 345–352.
173. Recent advances in the management of Takayasu arteritis / D. P. Misra, A. Wakhlu, V. Agarwal [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. S1 (22). – P. 60–68.

174. Renal artery involvement is associated with increased morbidity but not mortality in Takayasu arteritis: a matched cohort study of 215 patients / D. R. Thakare, P. Mishra, U. Rathore [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2024. – Vol. 1 (43). – P. 67–80.
175. Renauer, P. The genetics of Takayasu arteritis / P. Renauer, A. H. Sawalha // *La Presse Médicale*. – 2017. – Vol. 7–8 (46). – P. e179–e187.
176. Retrospective Analysis of Surgery Versus Endovascular Intervention in Takayasu Arteritis / D. Saadoun, M. Lambert, T. Mirault [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 6 (125). – P. 813–819.
177. Review of children with Takayasu’s arteritis at a Southern African tertiary care centre / A. M. Cilliers, P. E. Adams, H. Ntsinjana [et al.] // *Cardiology in the Young*. – 2018. – Vol. 9 (28). – P. 1129–1135.
178. Risk factors for cerebral infarction in Takayasu arteritis: a single-centre case–control study / F. Kong, X. Huang, L. Su [et al.] // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 1 (61). – P. 281–290.
179. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu’s arteritis / A. K. Valsakumar, U. C. Valappil, V. Jorapur [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2003. – Vol. 8 (30). – P. 1793–1798.
180. Salvo, F. Statin therapy for Takayasu Arteritis / F. Salvo, S. Franchini // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 287. – P. 118–119.
181. Sensitive Assessment of Activity of Takayasu’s Arteritis by Pentraxin3, a New Biomarker / T. Ishihara, G. Haraguchi, T. Kamiishi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 16 (57). – P. 1712–1713.
182. Serum amyloid A as a marker of disease activity and treatment response in Takayasu arteritis / A. M. Nair, R. Goel, M. Hindhumati [et al.] // *Rheumatology International*. – 2017. – Vol. 10 (37). – P. 1643–1649.
183. Serum amyloid A is a useful marker to evaluate the disease activity of Takayasu’s arteritis / T. Koga, Y. Nishino, J. Makiyama [et al.] // *Rheumatology International*. – 2010. – Vol. 4 (30). – P. 561–563.

184. Serum Cytokine Profile in Asian Indian Patients with Takayasu Arteritis and its Association with Disease Activity / R. Goel, J. Kabeerdoss, B. Ram [et al.] // *The Open Rheumatology Journal*. – 2017. – Vol. 1 (11). – P. 23–29.
185. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis / M. C. Park, S. W. Lee, Y. B. Park [et al.] // *Rheumatology*. – 2006. – Vol. 5 (45). – P. 545–548.
186. Serum levels of BAFF for assessing the disease activity of Takayasu arteritis / Y. Nishino, M. Tamai, A. Kawakami [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2010. – Vol. 1 Suppl 57 (28). – P. 14–17.
187. Simultaneous Multi-Supra-Aortic Artery Bypass Successfully Implemented in 17 Patients with Type I Takayasu Arteritis / Z. G. Chen, Y. X. Chen, Y. P. Diao [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 6 (56). – P. 903–909.
188. Snaith, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale / R. P. Snaith // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2003. – Vol. 1 (1). – P. 29.
189. Souza, de A. W. S. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis / A. W. S. de Souza, J. F. de Carvalho // *Journal of Autoimmunity*. – 2014. – Vol. 48–49. – P. 79–83.
190. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis / O. C. Kwon, J. S. Oh, M. C. Park [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 287. – P. 111–115.
191. Stroke and Transient Ischemic Attack in Takayasu's Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis / M. M. Duarte, R. Geraldes, R. Sousa [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – Vol. 4 (25). – P. 781–791.
192. Study on the association of serum pentraxin-3 and lysosomal-associated membrane protein-2 levels with disease activity in Chinese Takayasu's arteritis patients / Z. Chen, C. Hu, F. Sun [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2019. – Vol. 117 (37). – P. 109–115.
193. Systematic review and meta-analysis of the current literature on tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis / L. Kang, Y. Liu, Z. Luo [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1084558.

194. Systemic vasculitis--is it time to reclassify? / R. A. Watts, R. Suppiah, P. A. Merkel [et al.] // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 4 (50). – P. 643–645.
195. Takayasu arteritis in children and adolescents / J. Brunner, B. M. Feldman, P. N. Tyrrell [et al.] // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 10 (49). – P. 1806–1814.
196. Takayasu Arteritis in children and young Indians / S. Jain, N. Sharma, S. Singh [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2000. – Vol. 75. – P. S153–S157.
197. Takayasu Arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients / L. Arnaud, J. Haroche, N. Limal [et al.] // *Medicine*. – 2010. – Vol. 1 (89). – P. 17.
198. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab / B. F. Hoyer, I. M. Mumtaz, K. Loddenkemper [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. – Vol. 1 (71). – P. 75–79.
199. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases / B. P. Mwiipatayi, P. C. Jeffery, S. J. Beningfield [et al.] // *ANZ Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 3 (75). – P. 110–117.
200. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis / M. E. Soto, N. Espinola, L. F. Flores-Suarez [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2008. – Vol. 3 Suppl 49 (26). – P. S9–S15.
201. Takayasu's arteritis: Operative results and influence of disease activity / C. E. Fields, T. C. Bower, L. T. Cooper [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2006. – Vol. 1 (43). – P. 64–71.
202. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of takayasu arteritis / W. P. Arend, R. D. Michel, J. T. Bloch [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Vol. 8 (33). – P. 1129–1134.
203. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Introduction / G. G. Hunder, W. P. Arend, D. A. Bloch [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Vol. 8 (33). – P. 1065–1067.

204. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis / G. G. Hunder, D. A. Bloch, B. A. Michel [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Vol. 8 (33). – P. 1122–1128.
205. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis / R. Y. Leavitt, A. S. Fauci, D. A. Bloch [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Vol. 8 (33). – P. 1101–1107.
206. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa / R. W. Lightfoot, B. A. Michel, D. A. Bloch [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Vol. 8 (33). – P. 1088–1093.
207. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) / A. T. Masi, G. G. Hunder, J. T. Lie [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1990. – Vol. 8 (33). – P. 1094–1100.
208. The clinical characteristics of Chinese Takayasu's arteritis patients: a retrospective study of 411 patients over 24 years / J. Li, Z. Chen, Y. Yang [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2017. – Vol. 1 (19). – P. 107.
209. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A. S. Levey, P. E. De Jong, J. Coresh [et al.] // *Kidney International*. – 2011. – Vol. 1 (80). – P. 17–28.
210. The effectiveness of tocilizumab and its comparison with tumor necrosis factor alpha inhibitors for Takayasu Arteritis: A systematic review and meta-analysis / D. P. Misra, K. Singh, U. Rathore [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2023. – Vol. 3 (22). – P. 103275.
211. The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis / D. Dai, Y. Y. Wang, H. Jin [et al.] // *Rheumatology International*. – 2017. – Vol. 7 (37). – P. 1083–1088.
212. The incidence and patterns of pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis / S. Sharma, T. Kamalakar, M. Rajani [et al.] // *Clinical Radiology*. – 1990. – Vol. 3 (42). – P. 177–181.

213. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. A. Smets, B. Garssen, B. Bonke [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1995. – Vol. 3 (39). – P. 315–325.
214. The performance of the 2022 ACR/EULAR classification criteria for Takayasu's arteritis as compared to the 1990 ACR classification criteria in a Chinese population / R. Cao, Z. Yao, Z. Lin [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2023. – Vol. 8 (23). – P. 5291–5297.
215. The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis / Y. Qi, H. Zhang, E. Liang [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 10 (37). – P. 2781–2788.
216. The prevalence of non-vascular pulmonary manifestations in Takayasu's Arteritis patients: A Retrospective multi-centred Turkish cohort study / A. Yazici, S. Kaymaz-Tahra, O. Ozdemir [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2022. – Vol. 4 (51). – P. 304–308.
217. The renal artery is involved in Chinese Takayasu's arteritis patients / Z. Chen, J. Li, Y. Yang [et al.] // *Kidney International*. – 2018. – Vol. 1 (93). – P. 245–251.
218. Tocilizumab and refractory Takayasu disease: Four case reports and systematic review / P. Decker, P. Olivier, J. Risse [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2018. – Vol. 4 (17). – P. 353–360.
219. Tocilizumab in refractory Caucasian Takayasu's arteritis: a multicenter study of 54 patients and literature review / D. Prieto-Peña, P. Bernabeu, P. Vela [et al.] // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. – 2021. – Vol. 13. – P. 17597.
220. Tombetti, E. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis / E. Tombetti, J. C. Mason // *La Presse Médicale*. – 2017. – Vol. 7–8 (46). – P. e215–e223.
221. Tombetti, E. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons / E. Tombetti, J. C. Mason // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 2 (58). – P. 206–219.
222. Traditional and Disease Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in ANCA-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study / S. Moiseev, N. Bulanov, M. Crnogorac [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2023. – Vol. 8 (50). – P. 1094.

223. Treatment efficacy and safety of tofacitinib versus methotrexate in Takayasu arteritis: a prospective observational study / X. Kong, Y. Sun, X. Dai [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 1 (81). – P. 117–123.
224. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing takayasu arteritis with methotrexate / G. S. Hoffman, R. Y. Leavitt, G. S. Kerr [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1994. – Vol. 4 (37). – P. 578–582.
225. Treatment of severe hypertension in a 14-year-old child: Successful blood pressure control with additive administration of captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in a patient with bilateral renovascular hypertension / X. Zhang, Y. Xu, X. Chen [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2017. – Vol. 7 (39). – P. 587–591.
226. Treatment with Corticosteroid and/or Immunosuppressive Agents before Surgery can Effectively Improve the Surgical Outcome in Patients with Takayasu's Arteritis / T. Zheng, S. Zhu, J. F. Ou [et al.] // *Journal of Investigative Surgery*. – 2019. – Vol. 32 (3). – P. 220–227.
227. Tripathy, N. K. Cytokine mRNA repertoire of peripheral blood mononuclear cells in Takayasu's arteritis / N. K. Tripathy, S. K. Chauhan, S. Nityanand // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2004. – Vol. 2 (138). – P. 369–374.
228. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: Experience from a referral center with long-term followup / J. Schmidt, T. A. Kermani, A. K. Bacani [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2012. – Vol. 7 (64). – P. 1079–1083.
229. Two Susceptibility Loci to Takayasu Arteritis Reveal a Synergistic Role of the IL12B and HLA-B Regions in a Japanese Population / C. Terao, H. Yoshifuji, A. Kimura [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2013. – Vol. 2 (93). – P. 289–297.
230. Two young women with severe coronary arterial ostial narrowing: A potential subtype of Takayasu arteritis / M. Yang, X. Bai, J. Xu [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 189. – P. 94–95.
231. Update on Outcome Measure Development for Large Vessel Vasculitis: Report from OMERACT 12 / S. Z. Aydin, H. Direskeneli, A. Sreih [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2015. – Vol. 12 (42). – P. 2465–2469.

232. Update on Outcome Measure Development in Large-vessel Vasculitis: Report from OMERACT 2018 / S. Z. Aydin, H. Direskeneli, A. Sreih [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2019. – Vol. 9 (46). – P. 1198–1201.
233. Usefulness of β Blocker Therapy in Patients with Takayasu Arteritis and Moderate or Severe Aortic Regurgitation / M. Gustavo, H. Yuji, K. Yasushi [et al.] // *Japanese Heart Journal*. – 2000. – Vol. 3 (41). – P. 325–337.
234. Vaideeswar, P. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review / P. Vaideeswar, J. Deshpande // *Annals of Pediatric Cardiology*. – 2013. – Vol. 1 (6). – P. 52.
235. Validation of the 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis / A. Tomelleri, C. Ponte, R. Suppiah [et al.] // *Rheumatology*. – 2023. – Vol. 10 (62). – P. 3427–3432.
236. Value of contrast-enhanced ultrasonography of the carotid artery for evaluating disease activity in Takayasu arteritis / L.-Y. Ma, C. L. Li, L. L. Ma [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2019. – Vol. 21 (1). – P. 24.
237. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature / A. Sy, N. Khalidi, N. Dehghan [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2016. – Vol. 4 (45). – P. 475–482.
238. Vessel-Specific Toll-Like Receptor Profiles in Human Medium and Large Arteries / O. Pryshchep, W. Ma-Krupa, B. R. Younge [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 12 (118). – P. 1276–1284.
239. Weldring, T. Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) / T. Weldring, S. M. S. Smith // *Health Services Insights*. – 2013. – Vol. 6. – P. S11093.
240. Wu, G. Acknowledged Signatures of Matrix Metalloproteinases in Takayasu's Arteritis / G. Wu, N. Mahajan, V. Dhawan // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–8.
241. Zaldivar Villon, M. L. Takayasu Arteritis: Recent Developments / M. L. Zaldivar Villon, J. A. L. de la Rocha, L. R. Espinoza // *Current Rheumatology Reports*. – 2019. – Vol. 9 (21). – P. 45.