

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



Федоринова Екатерина Евгеньевна

**Роль современных инструментальных методов диагностики в оценке
активности и прогноза гигантоклеточного артериита**

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология	13
1.2 Патогенез.....	14
1.3 Патоморфология.....	15
1.4 Клиническая картина	16
1.5 Диагностика	18
1.5.1 Лабораторные исследования.....	18
1.5.2 Биопсия височной артерии.....	21
1.5.3 Инструментальные исследования.....	21
1.6 Лечение.....	26
1.6.1 Глюкокортикостероиды.....	26
1.6.2 Цитостатические препараты	27
1.6.3 Оценка активности заболевания после начала лечения.....	31
1.7 Прогноз.....	32
1.8 Классификационные критерии	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1 Дизайн исследования	35
2.1.1 Критерии включения пациента в исследование.....	35
2.1.2 Критерии невключения пациента в исследование.....	38
2.1.3 Этическая сторона исследования	38
2.2 Протокол сбора данных и характеристики пациентов.....	39
2.2.1 Сбор анамнестических данных	39
2.2.2 Клиническая характеристика пациентов	39
2.2.3 Оценка лабораторных показателей	40
2.2.4 Оценка инструментальных исследований	40
2.2.4.1 Оценка ультразвукового дуплексного сканирования височных и подмышечных артерий	40

2.2.4.2 Оценка ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозы позитронно-эмиссионной томографии совмещенная с компьютерной томографией.....	41
2.2.4.3 Оценка магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной ангиографии.....	41
2.2.4.4 Оценка компьютерной томографической ангиографии.....	42
2.2.5 Биопсия височных артерий.....	43
2.2.6 Оценка классификационных критериев.....	43
2.3 Статистическая обработка результатов.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1 Демографические данные.....	47
3.2 Клиническая картина.....	48
3.3 Фенотипы гигантоклеточного артериита.....	53
3.4 Оценка лабораторных параметров.....	54
3.5 Биопсия.....	56
3.5.1 Клиническое наблюдение.....	56
3.6 Результаты неинвазивных исследований.....	57
3.6.1 Клиническое наблюдение.....	66
3.7 Лечение.....	71
3.8 Прогноз.....	74
3.8.1 Безрецидивная выживаемость.....	74
3.8.2 Факторы, ассоциированные с обострением или смертью.....	79
3.8.3 Летальные исходы.....	84
3.8.4 Общая выживаемость.....	85
3.9 Классификационные критерии.....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Васкулиты представляют собой группу заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением стенки сосуда. Наиболее распространенной формой васкулита у людей старше 50 лет является гигантоклеточный артериит (ГКА) [103]. Многие симптомы и признаки ГКА возникают в результате поражения черепных ветвей артерий, которые берут начало от дуги аорты [138]. Учитывая системный характер заболевания, вовлечение сосудов может быть более распространенным [70]. Выделяют несколько вариантов ГКА, в том числе с поражением черепных артерий и без него [215]. Клиническая картина поражения черепных ветвей характеризуется широким спектром проявлений (головные боли, преходящее нарушение зрения, хромота челюсти, необъяснимая лихорадка) и лабораторными признаками воспаления [12], которые мало специфичны, что затрудняет диагностику и своевременное лечение [4].

В настоящее время «золотым» стандартом диагностики ГКА считают биопсию височной артерии [26], которая представляет собой малоинвазивное, но хирургическое вмешательство. Для достоверной морфологической верификации диагноза необходим биоптат не менее 2 см, поскольку поражение сосудов носит сегментарный характер [232]. В клинической практике биопсия височной артерии только в 25-30% случаев позволяет подтвердить диагноз ГКА [49].

В последние годы для диагностики ГКА широко применяют неинвазивные методы, в том числе цветное ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов (УЗДСС) [211], которое позволяет изучить состояние не только черепных, но и внечерепных артерий, в частности подмышечных и подключичных [192]. Однако чувствительность и специфичность метода в разных исследованиях варьировали в широких пределах (от 55% до 100%) [18, 205]. Оценка диагностической информативности УЗДСС у пациентов с ГКА в российской популяции позволит

определить возможность более широкого использования данного метода для ранней диагностики ГКА.

Еще одним неинвазивным методом исследования, который изучается у пациентов с системными васкулитами с поражением крупных артерий, является 2-дезоксид-2-¹⁸F[фтор-d-глюкоза] (¹⁸F[ФДГ]) позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [107]. Клиническая ценность ¹⁸F[ФДГ]ПЭТ/КТ у пациентов с ГКА остается неясной и требует дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Биопсия височной артерии десятилетиями считалась «золотым стандартом» диагностики ГКА. Однако в последние годы появились такие методы визуализации, как УЗДСС, ПЭТ/КТ в режиме «всё тело». Согласно современным клиническим рекомендациям Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) важно проводить оценку не только черепных, но и внечерепных артерий, так как 35-80% пациентов ГКА с доминирующими черепными клиническими проявлениями имеют поражение внечерепных артерий [26, 118]. При УЗДСС помимо признака «ореола» предложено оценивать толщину комплекса интима-медиа (КИМ) [69]. Однако диагностическая ценность УЗДСС для диагностики поражения внечерепных артерий изучена недостаточно. ПЭТ/КТ рассматривается в качестве первого метода визуализации, альтернативного УЗДСС внечерепных сосудов, поскольку есть данные, подтверждающие её высокую диагностическую ценность, включая возможность исключения других заболеваний, таких как инфекции или опухоли [118]. Однако существующие публикации анализируют поражение как черепных, так и внечерепных артерий, отдельно поражение внечерепных артерий, таких как подмышечные, не оценивалось.

Для оценки активности ГКА, помимо клинической картины, используют лабораторные маркеры воспаления, такие как скорость оседания эритроцитов

(СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), однако они не всегда информативны на фоне проводимой терапии, особенно при лечении ингибитором рецептора интерлейкина-6, который препятствует способности вырабатывать острофазовый ответ, оцениваемый по СОЭ и СРБ. Некоторые группы авторов демонстрируют, что при проведении ПЭТ/КТ радиофармпрепарат продолжает накапливаться в пораженных артериях даже на фоне проводимой терапии, но в меньших количествах [187]. В связи с этим обсуждается возможность применения ПЭТ/КТ для оценки активности заболевания [182].

До недавнего времени для диагностики ГКА использовались критерии АСР 1990 года, однако в 2022 году представлены новые классификационные критерии АСР и EULAR [27]. Andel P и соавт. показали, что критерии 2022 года в большем количестве случаев подтверждают диагноз ГКА именно за счет включения неинвазивной инструментальной диагностики [236]. Однако до настоящего времени не проведена оценка всех существующих критериев, в том числе у пациентов с разными клиническими фенотипами ГКА.

Цель и задачи исследования

Изучить роль УЗДСС и ПЭТ/КТ в диагностике, оценке активности и прогноза ГКА.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Определить диагностическое значение УЗДСС и ПЭТ/КТ у пациентов с ГКА.
2. Оценить роль ПЭТ/КТ в оценке активности ГКА в процессе иммуносупрессивного лечения.
3. Оценить зависимость безрецидивной выживаемости и вероятность обострений от клинических фенотипов и поражения, выявленного неинвазивными инструментальными методами.

4. Оценить диагностическую информативность новых классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2022 года и сравнить ее с критериями ACR 1990 года и пересмотренными критериями ACR от 2016 года.

Научная новизна

Комплексная оценка диагностического и прогностического значения клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования при ГКА с разделением по фенотипам ранее не проводилось. Сравнительная характеристика инструментальных методов диагностики, УЗДСС и ПЭТ/КТ, позволит оптимизировать диагностическую тактику, используемую для выявления ГКА в клинической практике. Принципиальной новизной характеризуется оценка активности ГКА с помощью ПЭТ/КТ у пациентов на момент установления диагноза и в ходе проводимой терапии. Также впервые в отечественной практике проведен сравнительный анализ существующих классификационных критериев ГКА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в уточнении локализации поражения артерий при различных клинических фенотипах ГКА, определение активности, прогноза, а также оценки используемых классификационных критериев. Установлено, что поражение внечерепных артерий по данным инструментальных исследований наблюдается у двух третей пациентов с ГКА. Больше количество пораженных артерий по данным инструментальных исследований ассоциировалось с увеличением вероятности обострения. Продемонстрировано, что новые классификационные критерии ACR/EULAR 2022 года с использованием неинвазивных инструментальных методов диагностики

имеют большую диагностическую информативность по сравнению с критериями ACR 1990г. и пересмотренными критериями ACR от 2016г.

Методология и методы исследования

На первом этапе был проведен поиск и анализ данных литературы о результатах инструментальной диагностики у больных гигантоклеточным артериитом, клинических фенотипах, лабораторных параметров, о частоте развития обострений и факторов, влияющих на рецидив и выживаемость. Также производился поиск и анализ данных литературы о применении классификационных критериев гигантоклеточного артериита. Были выделены параметры, позволяющие оценить диагностическую значимость неинвазивных инструментальных методов диагностики и прогноз пациентов для последующего изучения. На втором этапе исследования с помощью ретроспективного анализа медицинской документации и телефонной связи были собраны клиничко-лабораторные данные, данные неинвазивной и инвазивной диагностики, изучена частота обострений, выполнена статистическая обработка данных.

Положения, выносимые на защиту

1. ПЭТ/КТ внечерепных артерий у пациентов с ГКА обладает большей диагностической значимостью, чем УЗДСС подмышечных артерий.
2. Проведение ПЭТ/КТ позволяет оценивать активность заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии.
3. Безрецидивная выживаемость при ГКА зависит от количества пораженных артерий, а факторами риска развития обострения у пациентов с ГКА является поражение более 5 артерий и конституциональный фенотип.
4. Новые критерии ACR/EULAR 2022 года, предусматривающие использование результатов неинвазивных методов диагностики, обладают

большой диагностической информативностью у пациентов ГКА по сравнению с критериями ACR 1990 года и пересмотренными критериями ACR от 2016 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация, выполненная Федориновой Екатериной Евгеньевной, соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно п.2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и п.3: «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов и выводов исследования основана на достаточном объеме выборки включенных в исследование пациентов, подтверждена использованием современных методов исследования и статистической обработкой данных. Результаты диссертационного исследования доложены на конференции Vasculitis and ANCA Workshop 2022 (Дублин, Ирландия, 3-6 апреля 2022г.), Всероссийской научно-практической конференции 2022 (Йошкар-Ола, Россия, 13-15 октября 2022г.).

Апробация работы состоялась 25 февраля 2025 года на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ№3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.

Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты используются в работе ревматологического отделения УКБ№3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ИКМ УКБ№3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Личный вклад автора

Автор участвовала в разработке идеи, постановке и реализации научных задач, таких как: формирование базы данных; телефонная связь для расчета выживаемости; анализ клинических, лабораторных данных, результатов инструментального обследования – ультразвукового дуплексное цветового сканирования сосудов, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией в режиме «всё тело», их последующая статистическая обработка с проведением анализа полученных результатов; обсуждение результатов; формулировка выводов и основных положений, выносимых на защиту. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от работы с копиями амбулаторных карт, с поиском протоколов инструментальных исследований до обсуждения результатов в научных публикациях, внедрения в учебную и лечебную деятельность.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Springer, PubMed; 1 иная публикация.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 137 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 26 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 243 источника, в том числе 16 работ отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гигантоклеточный артериит (ГКА) – это системный васкулит неизвестной этиологии, который встречается у людей в возрасте 50 лет и старше и поражает сосуды крупного калибра [158]. Считается, что его причиной является усиленный иммунный ответ на повреждение эндотелия сосудов с пролиферацией лимфоцитов и образованием гигантских клеток. Эти реакции приводят к сужению просвета и нарушению внутренней эластичной пластинки, что ограничивает кровоток и вызывает ишемию конечных органов [234].

История ГКА начинается с 1931 года, когда Bayard Horton, при описании двух случаев височного артериита, обратил внимание на то, что эти пациенты страдали от конституционального синдрома (повышение температуры тела свыше 37,2 °С, снижение массы тела), который он связал с воспалением височной артерии [115]. Ранее ГКА носил звание артериита Хортона или височного артериита, что отражает автора или частоту поражения височных или других черепных артерий, но не показывает широкую распространенность процесса. В связи с этим рекомендовано употребление термина «гигантоклеточный», в соответствии с номенклатурой системных васкулитов, принятой на конференции в Чапел-Хилл [134].

Ревматическая полимиалгия (РПМ) – это родственное воспалительное заболевание, встречающееся в 3-10 раз чаще, чем ГКА. Около половины пациентов с ГКА отмечают РПМ при постановке диагноза или во время рецидива, в то время как у других пациентов РПМ предшествует началу ГКА [170]. Более того, РПМ может быть единственным клиническим проявлением ГКА. У таких пациентов наблюдается субклинический васкулит без специфических признаков васкулита (субклинический ГКА преимущественно внечерепных артерий), что может вызвать трудности в клинической практике [205].

1.1 Эпидемиология

Значимость проблемы ГКА для внутренней медицины обусловлена тем, что это самый распространенный васкулит у лиц старшего возраста. Наибольшая распространенность ГКА отмечается в возрасте 70-79 лет [78]. Данным васкулитом болеют чаще женщины – до 77% [12, 84, 180], и соотношение женщин и мужчин при ГКА составляет около 3:1 [177]. Преимущественно выявляется поражение европеоидных людей [209]. Самая высокая заболеваемость отмечается у скандинавов и американцев скандинавского происхождения. Самая низкая заболеваемость ГКА отмечена среди северных индейцев, афроамериканцев и японцев [206]. Сообщалось о семейной кластеризации [204]. Самая высокая заболеваемость ГКА отмечается в скандинавских странах [122]. В этой популяции ежегодный уровень заболеваемости оценивается в 20/100 000 человек в возрасте \geq 50 лет [158]. В странах Средиземноморья заболеваемость ниже [103], а небольшая серия случаев из Саудовской Аравии свидетельствует об очень низкой заболеваемости среди арабского населения [91]. Очень низкая распространенность ГКА была зарегистрирована в ходе национального исследования в Японии [54].

В исследованиях демонстрируются разные данные по смертности у пациентов с ГКА. В работах из Швеции, Финляндии, сообщалось, что повышенная смертность затрагивала в основном женщин [122, 127]. Однако в систематическом обзоре, выполненном Hill и соавт., данных за увеличение смертности среди женщин не получено [185]. В целом, об отсутствии повышенной смертности у пациентов с ГКА по сравнению с общей популяцией, сообщалось во многих исследованиях [125, 126, 152].

Этиология

Этиология ГКА неизвестна. Причиной возникновения заболевания могут быть негативные факторы окружающей среды [97]. Выявлена ассоциация с генами гистосовместимости HLA-DRB1*04 [52, 97]. Также была исследована гипотеза о влиянии инфекционного агента на возникновение ГКА. У пациентов с ГКА в биоптатах височной артерии выявлялись *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia*

рпneumonіae, вирус ветряной оспы и парвовирус В19 [89, 108, 117]. В других же исследованиях убедительных данных связи ГКА с представленными инфекционными возбудителями не получено [156, 157]. Еще одной гипотезой служит повреждение эндотелия сосудов в связи с атеросклерозом, поскольку болезнь развивается у лиц старшей возрастной категории [52].

1.2 Патогенез

Воспаление сосудов начинается с распознавания антигена сосудистыми дендритными клетками (сДК) [105, 178]. Практически каждая артерия содержит сДК, которые позволяют распознавать чужеродные антигены. Пролиферация Т-клеток с общим Т-клеточным рецептором подтверждена в отдельных сосудистых поражениях ГКА, что указывает на то, что Т-клетки подвергаются клональной экспансии после распознавания определенных антигенов [179]. Уникальные паттерны Toll-подобных рецепторов экспрессируются сДК в каждой артерии [237]. При гигантоклеточном артериите сДК незрелые и расположены на границе меди и адвентиции [34]. После активации сДК увеличиваются и экспрессируют ко-стимулирующие молекулы, такие как CD80 и CD86. Они также вырабатывают избыточное количество хемокинов и цитокинов, которые стимулируют наивные CD4⁺ Т-клетки и способствуют миграции моноцитов [65, 217]. Затем моноциты дифференцируются в тканевые макрофаги, которые активируются цитокинами, в частности интерфероном, выделяемым активированными Т-клетками. Активированные макрофаги, в свою очередь, начинают вырабатывать большое количество цитокинов (например, ИЛ-6), хемокинов, протеолитических ферментов (например, матриксных металлопротеаз) и различных факторов роста, таких как факторы роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов и фактор роста тромбоцитов [45, 61, 81, 111, 149, 239]. Эти факторы роста действуют на эндотелиальные клетки (ЭК) и сосудистые гладкомышечные клетки (сГМК), превращая их в миофибробласты, что приводит к ускорению интимальной гиперплазии и адвентициальному неоангиогенезу [120, 121]. Таким образом,

обычный воспалительный каскад при ГКА включает: сДК, CD4+ Т-клетки и макрофаги. Однако в патологическом механизме ГКА появилось несколько новых клеточных популяций. Во-первых, нейтрофилы являются не только важными медиаторами защиты организма от патогенов, но и способствуют развитию многих аутоиммунных заболеваний через нейтрофильные внеклеточные ловушки [146]. До недавнего времени роль нейтрофилов недооценивалась из-за редкости сосудистых поражений при ГКА; однако картирование популяций иммунных клеток у пациентов с ГКА показало, что незрелые нейтрофилы генерируют высокий уровень реактивных форм кислорода и усиливают окисление белков, что приводит к дисфункции эндотелиального барьера при сосудистых поражениях [190]. Эти данные связывают функцию незрелых нейтрофилов с механизмами заболевания. Во-вторых, считается, что гиперплазия интимы вызвана трансформацией и расширением ЭК и сГМК в миофибробласты. Однако недавно было выдвинуто предположение, что фибробласты, расположенные в адвентиции, начинают вырабатывать гладкомышечный актин и коллаген под воздействием неизвестного пускового механизма, фенотипически изменяются в миофибробласты и мигрируют в сторону интимы [38]. Активный воспалительный процесс в стенке кровеносного сосуда в конечном итоге приводит к окклюзии просвета, нарушению кровотока и тканевой ишемии [105].

1.3 Патоморфология

Морфологически при гигантоклеточном артериите на ранних стадиях заболевания скопления лимфоцитов ограничиваются областью внутренней или наружной эластической пластинки или адвентиции. Утолщение интимы с выраженной клеточной инфильтрацией и последующим вовлечением всех слоев является отличительной чертой более запущенных случаев. Отмечаются трансмуральное воспаление участков артериальной стенки (включая эластические пластинки) и гранулемы, содержащие многоядерные гистиоцитарные и гигантские

клетки инородных тел, гистиоциты, лимфоциты (преимущественно CD4+ Т-клетки), некоторые плазматические клетки [242].

1.4 Клиническая картина

По клинической картине возможно разделение симптомов на черепные, внечерепные и неспецифические системные признаки воспалительной активности. По преимущественно клинической симптоматике было выявлено 4 фенотипа заболевания:

- Черепной ГКА: головная боль, нарушение зрения
- ГКА внечерепной: разница в АД на руках/ногах, отсутствие пульса на одной из рук/ног
- ГКА с преобладанием конституциональных симптомов (конституциональный ГКА): лихорадка, слабость, снижение массы тела на 2 кг и более, утомляемость
- РПМ-подобный ГКА: клинически беспокоят боли в крупных суставах, мышцах шеи и/или плечевого/тазового поясов, но инструментально верифицируется ГКА [9, 136].

Из черепных симптомов наиболее частой жалобой больных ГКА является головная боль преимущественно височной области с одной или обеих сторон [3, 42]. Она встречается в 70-90% случаев [155, 160, 214]. Отличительной чертой головной боли является рефрактерность к терапии стандартными анальгетиками [171]. К другим черепным проявлениям относятся чувствительность и болезненность волосистой части головы (37,8%) [68], боль в проекции височно-нижнечелюстного сустава при жевании – «перемежающаяся хромота» нижней челюсти встречается по данным разных исследований от 20 до 50% случаев [42, 46, 167]. При ГКА пациенты жалуются на различные изменения зрения: от снижения зрения у 50% пациентов до частичной или полной потери зрения, которая возникает у 20% больных [42, 160]. В связи с этим необходимо проведение обследования у офтальмологов.

К конституциональным симптомам относят такие проявления заболевания, как лихорадка, слабость и снижение массы тела [68]. Распространена данная симптоматика у 15-60% пациентов [46, 167]. Повышение температуры тела может достигать 39-40 °С, однако чаще встречается умеренное повышение [150]. Из жалоб также описаны кашель и боли в горле, которые, вероятно, связаны с ишемией в области гортани [162].

Ранее поражение внечерепных артерий выявлялось при аутопсиях благодаря гистологическому исследованию аорты и ее основных ветвей [95]. Широкое использование методов визуализации всего тела, таких как УЗДСС, 18F-ФДГ-ПЭТ/КТ и КТ или МР-ангиографии, позволили доказать поражение внечерепных артерий. Одной из жалоб является «хромота» верхних/нижних конечностей, которая встречается в 14% случаев [58, 72]. Возможны боли в спине и грудной клетке, которые связаны с аортитом или расслоением аорты [3, 104]. Важно помнить, что риск развития аневризмы или расслоения аорты оценивается в 17 раз выше у пациентов с ГКА, чем у пациентов без ГКА, и дополнительно возрастает при наличии других сердечно-сосудистых факторов риска, например, артериальной гипертензии [39]. По этим причинам некоторые авторы выступают за скрининговую визуализацию аорты в момент постановки диагноза и во время последующего наблюдения, поскольку симптомы обычно развиваются через несколько лет [20]. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска атеросклероза на момент диагностики ГКА может повлиять на развитие тяжелых ишемических проявлений заболевания [130]. С другой стороны, некоторые авторы считают, что пациенты с ГКА с внечерепным поражением сосудов, без типичных черепных ишемических проявлений заболевания, имеют меньший риск развития офтальмологических осложнений в течение заболевания, но, в свою очередь, они более склонны к рецидивам и осложнениям со стороны крупных сосудов [138]. Конституциональный внечерепной фенотип ГКА представляет собой диагностическую проблему, поскольку признаки и симптомы могут быть неспецифическими (лихорадка, утомляемость, потеря веса), пока не появятся локальные ишемические проявления [166]. Интересно, что пациенты с

преобладанием картины внечерепного фенотипа моложе, чаще имеют признаки РПМ и большую продолжительность симптомов при диагностике ГКА, чем пациенты с преобладанием черепных проявлений [139].

Признаки РПМ наблюдаются у 40-60% пациентов с ГКА при постановке диагноза, а у 16-21% пациентов с РПМ диагностируется ГКА [170]. Фенотип РПМ-подобного ГКА у пациентов с РПМ может быть выявлен с помощью визуализации сосудов, которая, однако, редко проводится у пациентов, у которых диагностирована только РПМ.

Типичная картина РПМ состоит из боли в плечах и/или бедрах, часто распространяющейся на руки и конечности [170]. Также пациенты отмечают утреннюю скованность в шее, плечевом и/или тазовом поясах [172]. Боль, как правило, двусторонняя и может развиваться внезапно или прогрессировать в течение нескольких недель. Как правило, она более интенсивна ночью и в первой половине дня. Может присутствовать периферический артрит, особенно на уровне запястья и колена у четверти больных [80, 112]. Конституциональные симптомы заболевания нередко встречаются при РПМ.

При физическом осмотре больного определяются уплотненные и болезненные височные артерии с возможной гиперемией кожных покровов в их проекции. У пациентов может наблюдаться отсутствие пульсации или значимое его снижение как на височной, так и на лучевой артериях, а также снижение артериального давления по сравнению с противоположной конечностью. При поражении внечерепных артерий возможно услышать шум в проекции крупных артерий [104, 197].

1.5 Диагностика

1.5.1 Лабораторные исследования

Повышенный уровень СОЭ является общепризнанным и хорошо зарекомендовавшим себя показателем в диагностике ГКА. Однако существует

значительное количество разночтений относительно того, какой уровень СОЭ следует считать диагностическим показателем для ГКА. Многие исследования в прошлом пытались ответить на вопрос, что такое нормальный и ненормальный уровень СОЭ у лиц 50 лет и старше, и существует несколько предложенных формул для расчета нормальных значений [43, 48]. В исследовании, проведенном Миллером и соавт., на 27 912 человек в возрасте от 20 до 65 лет, вывели эмпирическую формулу для СОЭ, которая включала 98% здоровых людей: возраст в годах, деленный на 2 для мужчин, и возраст в годах плюс 10, сумма, деленная на 2 для женщин [9, 147]. В более позднем исследовании 363 пациентов с подозрением на ГКА, 106 из которых были положительными по результатам биопсии височной артерии, Хайрех и соавт. вывели формулу, основанную на регрессии возраста на СОЭ: $17,3(0,18 \times \text{возраст})$ для мужчин и $22,1(0,18 \times \text{возраст})$ для женщин [106]. Эта формула является более чувствительной в прогнозировании доказанного биопсией ГКА, чем формула Миллера и соавторов [175]. Повышение СОЭ связано с многофакторными механизмами, включая повышение уровня фибриногена, альфа-1 и гамма-глобулинов, а также снижение альбумина плазмы и анемию [37, 114]. Хотя СОЭ, несомненно, имеет высокую чувствительность для диагностики ГКА, она не является 100%. В многочисленных исследованиях описаны пациенты с подтвержденным ГКА по данным биопсии, у которых значения СОЭ варьировались от 5 до 30 мм/час [200, 243]. Также следует отметить, что у 47% пациентов с повышением СОЭ от 50 до 99 мм/ч не было выявлено никаких причин [116], что ограничивает специфичность такого маркера.

СРБ – это острофазовый белок плазмы, который также часто повышен при ГКА. ОнРБ непосредственно вырабатывается печенью в ответ на ИЛ-6 [202]. Для СРБ установлен диапазон нормы от 0 до 5 мг/л или до 0,5 мг/дл [188]. Исследования показывают, что при диагностике ГКА СРБ имеет ряд преимуществ перед СОЭ, включая более высокую чувствительность и специфичность (98,6% и 75,7%, соответственно), более быстрое повышение, чем СОЭ при большинстве заболеваний, и относительную нечувствительность к возрасту, полу и другим гематологическим параметрам [188]. Имеется несколько вариантов определения

СРБ. Обычное биохимическое лабораторное исследование СРБ, которое используется для измерения острого воспаления, развивающегося при травмах, операциях, бактериальных инфекциях, артрите, и высокочувствительный анализ СРБ, который чаще всего используется для измерения едва уловимого хронического воспаления, возникающего у пациентов с известной или подозреваемой ишемической болезнью сердца [183].

Маркеры воспалительной активности, проводимые в рамках рутинных лабораторных исследований, СОЭ и СРБ, недороги и широко используются в клинической практике. Для ГКА характерна очень интенсивная системная воспалительная реакция. Действительно, значения СОЭ выше 50 мм/ч являются частью классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 года для ГКА [203]. В новые классификационные критерии ACR/EULAR 2022 года помимо повышения СОЭ ≥ 50 мм/ч, добавлено повышение СРБ ≥ 10 мг/л [27]. Однако в когорте из 177 пациентов с доказанным, по данным биопсии, ГКА, восемнадцать (10,2%) пациентов имели нормальные значения как СОЭ, так и СРБ (определяемые как значение СОЭ ≤ 22 мм/ч у мужчин и ≤ 29 мм/ч у женщин, а также значение СРБ ≤ 8 мг/л) на момент постановки диагноза [229]. Следует отметить, что только 7 из этих 18 пациентов не принимали глюкокортикостероидные препараты на момент проведения биопсии, и это могло повлиять на результаты. Систематический обзор показал, что процент пациентов с ГКА с нормальными воспалительными показателями может составлять от 0 до 22% [199]. Было показано, что разница в чувствительности между СОЭ и СРБ (85,7% против 97,5%) является статистически значимой ($P = 0,0003$) [175]. Вышеприведенные данные свидетельствуют о несовершенстве обоих методов диагностики и требуют дополнительных обследований для верификации диагноза и оценки прогноза заболевания.

1.5.2 Биопсия височной артерии

Биопсия височной артерии (БВА) является полезным исследованием при подозрении на поражение черепных артерий при ГКА, поскольку положительный результат БВА позволяет верифицировать диагноз. Ранее считавшееся золотым стандартом диагностики, повышение надежности методов визуализации сосудов, потребность в инвазивном хирургическом вмешательстве, определенном размере материала, приема ГКС не более 3х дней и патоморфолога, который занимается этим заболеванием, привело к тому, что в некоторых центрах стали меньше полагаться на БВА [49, 232]. Действительно, несколько высококачественных исследований продемонстрировали эквивалентную диагностическую точность между визуализацией посредством ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДСС) и БВА [49]. Кроме того, по крайней мере, в случае с ультразвуком, визуализация является более экономически эффективной и менее инвазивной [211]. Подозрение на ГКА после клинического осмотра должно приниматься во внимание при рассмотрении вопроса о том, какое исследование может лучше всего подойти данному пациенту [92].

Хотя визуализация при ГКА и РПМ быстро развивается, до сих пор существуют значительные разногласия по поводу того, когда и какие методы визуализации следует использовать.

1.5.3 Инструментальные исследования

За последние два десятилетия передовые методы визуализации изменили понимание ГКА, который является системным, а не локализованным васкулитом черепных артерий [70]. Большинство исследований визуализации было проведено для оценки роли ультразвука в диагностике ГКА и РПМ. При ГКА ультразвуковое исследование еще не заменило биопсию височной артерии (БВА), хотя в нескольких исследованиях сообщается о чувствительности 55-100% и специфичности 78-100% ультразвукового "признака ореола", который

представляет собой несжимаемое гипоехогенное кольцо вокруг просвета, отражающее воспаление стенки сосуда [75, 235].

В исследовании TABUL проводилось проспективное сравнение эффективности цветного ультразвукового дуплексного сканирования сосудов (УЗДСС) и БВА, в результате которого чувствительность диагностики ГКА составила 54% и 39% соответственно, а специфичность – 81% и 100% соответственно. Поскольку БВА была частью референсного стандарта, более высокая ее специфичность может быть отчасти артефактом методологии исследования [211]. Диагностику заболевания проводят по данным утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) височной артерии и подмышечной артерии. В норме у височной артерии КИМ составляет до 0,2 мм, а диагностически значимым КИМ при ГКА является от 0,4 мм [192]. КИМ подмышечной артерии в норме не превышает 0,8 мм, а диагностически значимым при ГКА является утолщение от 0,9 мм [163].

РПМ по-прежнему считается клиническим диагнозом, но ультразвуковое исследование может повысить точность диагностики, поэтому оно было включено в критерии классификации ACR-EULAR [24]. Характерным ультразвуковым поражением при РПМ является субacroмиальный/субдельтовидный бурсит, который указывает на диагноз РПМ с чувствительностью 79% и специфичностью только 59% [212]. Стоит отметить, что с учетом выделения фенотипа РПМ-подобного ГКА пациентам с клиническими признаками РПМ возможно проведение УЗДСС височных артерий и подмышечных артерий для уточнения диагноза [212].

Основная роль 2-дезоксиглюкозы (18F[ФДГ]) позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с низкодозной компьютерной томографией (18F[ФДГ]ПЭТ/КТ) при ГКА заключается в установлении диагноза у пациентов с выраженными системными симптомами и/или повышенными маркерами воспаления без характерных признаков черепного фенотипа ГКА, а также для поиска альтернативных диагнозов у пациентов с необъяснимым заболеванием и низкой вероятностью ГКА [13, 107]. 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ визуализирует метаболизм

¹⁸F[ФДГ], а поскольку воспаление сосудов связано с повышенным потреблением глюкозы, усиленное поглощение радиофармпрепарата в стенке сосуда позволяет предположить васкулит. Данный метод применяется у пациентов с внечерепным фенотипом ГКА, поскольку черепные артерии при ¹⁸F[ФДГ]ПЭТ/КТ не визуализируются, так как обильное потребление ¹⁸F[ФДГ] происходит в головном мозге, а также в печени [194]. На ПЭТ/КТ у пациентов с РПМ поглощение ¹⁸F[ФДГ] происходит в плечевом и/или тазобедренном поясах, выявляется наличие поясничного и шейного межлопаточного бурсита [119, 133]. Особый интерес представляет ¹⁸F[ФДГ]ПЭТ/КТ поскольку может выявить бессимптомный ГКА внечерепных сосудов в 30% случаев РПМ, особенно у пациентов с выраженным повышением маркеров воспаления и резистентным к лечению/рецидивирующим заболеванием [74, 233]. Роль ¹⁸F[ФДГ]ПЭТ/КТ в установлении диагноза ГКА в настоящее время определена, однако остается не выясненным возможно ли использовать данный инструментальный метод в оценке активности заболевания.

КТ- и МР-ангиография (КТА, МРА) являются альтернативными или дополнительными методами визуализации при ГКА, позволяющими выявить отек/сужение мягких тканей стенок крупных артерий и аорты, а также предоставляющими информацию об анатомии просвета и кровотоке [159]. Таким образом, эти методы особенно полезны для выявления стеноза или аневризмы сосудов, связанных с ГКА [173]. Чувствительность и специфичность этих методов для установления диагноза ГКА до сих пор неясны.

Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) для исследования черепных артерий при ГКА развивается. Многоцентровое исследование, сравнивающее МРТ и БВА при подозрении ГКА, продемонстрировало чувствительность 88% и специфичность 75% при поражении черепных артерий для МРТ [143]. В другом исследовании оценивали МРТ и УЗДСС [231]. Чувствительность составила 100% и 88%, а специфичность 86% и 84%, соответственно. МРТ высокого разрешения 3 Тесла (Т) и 7Т также может выявить воспаление как в глубоких височных артериях, так и в височной мышце, что особенно полезно для пациентов, у которых

подозревается ГКА, но поверхностные височные артерии выглядят нормальными [154]. Однако ограниченная доступность и высокая стоимость 3Т и 7Т МРТ ограничивает клиническое применение этого метода визуализации при ГКА.

Оценка активности процесса. Ценность УЗДСС для наблюдения за воспалением в височных артериях представляется ограниченной, поскольку характерный "признак ореола" исчезает через 1-2 недели после начала лечения ГКС и появляется вновь только в случае серьезного рецидива [213]. Вопрос о том, имеет ли сохранение или повторное появление "признака ореола" какое-либо прогностическое значение для пациентов с ГКА, требует изучения. УЗДСС крупных артерий, таких как сонные или подмышечные артерии, является более полезной в этом отношении, поскольку отек стенок в этих крупных артериях сохраняется дольше, чем в поверхностных черепных артериях, несмотря на терапию [25]. Помимо признака «ореола» во всех артериях измеряется комплекс интима-медиа для определения утолщения стенки сосуда, что означает наличие поражения [40]. Авторы демонстрируют высокие показатели АУС свыше 0,8 для оценки КИМ [222], однако ранее на российской популяции больных оценивалось исключительно наличие "признака ореола" [5], в связи с чем оценка КИМ представляет клинический интерес.

¹⁸F[ФДГ]ПЭТ, обычно выполняемая с помощью КТ, подвергает пациента облучению в дозе 10-15 мЗв, что исключает ее частое использование. Кроме того, существует неопределенность в отношении взаимосвязи между низким уровнем поглощения ¹⁸F[ФДГ] и воспалением артериальной стенки. В одном проспективном исследовании артериальное поглощение ¹⁸F[ФДГ] при диагностике ГКА значительно снизилось после 3 месяцев лечения, однако, несмотря на клиническую ремиссию, через 6 месяцев дальнейшего снижения не наблюдалось [182]. В других исследованиях, где оценивалась активность васкулитов крупных сосудов, в том числе ГКА, до и после начала лечения при помощи ПЭТ/КТ [23, 59, 165], также продемонстрировано, что поглощение ¹⁸F[ФДГ] сосудистой стенкой снижается при достижении клинической ремиссии у пациентов, получающих терапию. Остаточное поглощение радиофармпрепарата

может отражать персистирующее воспаление артериальной стенки, но также может быть вызвано пролиферацией миофибробластов, фиброзом или наличием атеросклероза, все из которых являются процессами, потребляющими глюкозу. Еще предстоит выяснить, в какой степени ^{18}F [ФДГ]ПЭТ/КТ полностью нормализуется в период клинической ремиссии.

Наблюдательные проспективные исследования МРА и КТА при ГКА малочисленны. В проспективном исследовании КТА-сканирование было выполнено в 35 случаях, подтвержденных биопсией, при постановке диагноза и после 1 года лечения. Хотя утолщение артериальной стенки сохранялось в 68% случаев, количество пораженных сегментов, толщина стенок и контрастное усиление уменьшались по мере лечения. Ни у одного пациента не развилось ухудшение или новое расширение аорты, что позволяет предположить, что формирование аневризмы является отсроченным осложнением у большинства пациентов [85]. Это наблюдение согласуется с результатом предыдущего исследования [123]. Отсутствие лучевой нагрузки при МР-томографии, а также возможность использования контрастных веществ на основе гадолиния для отличия активного воспаления артериальной стенки от фиброза, делает МРА привлекательным инструментом для наблюдения за ГКА, особенно у пациентов с внечерепным фенотипом ГКА. Недостатками МРА являются более низкое пространственное разрешение и более длительное время сканирования по сравнению с КТ [159].

Не существует единого мнения относительно скрининга на стеноз/аневризмы крупных артерий и аорты. Пациенты с диаметром аорты вне нормального диапазона, соответствующего полу и возрасту, пациенты с активным аортитом и пациенты с факторами риска развития аневризмы аорты (например, курильщики, гипертоники и пациенты с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями) могут затем каждые 1-2 года проходить МРА для выявления возможной дилатации аорты при минимизации лучевой нагрузки [210]. Для пациентов без этих факторов риска может быть достаточно УЗДСС подмышечных артерий, рентгенографии грудной клетки, эхокардиограммы и сонографии

брюшной полости раз в два года, при этом любое изменение диаметра аорты подлежит дальнейшему исследованию [50]. Способность надежно выявлять тлеющее воспаление артериальной стенки и ранний рецидив заболевания у тех, кто уже получает лечение, является важнейшей задачей в области визуализирующих методов исследования.

1.6 Лечение

1.6.1 Глюкокортикостероиды

ГКС остаются основным методом лечения ГКА [25, 26]. Индукцию ремиссии начинают с высокодозной терапии ГКС (40-60 мг/сутки, эквивалентных преднизолону). После достижения контроля над заболеванием рекомендуется снизить дозу ГКС до целевой дозы 15-20 мг/день в течение 2-3 месяцев и через 1 год до ≤ 5 мг/сутки [5, 25]. Быстрое начало применения ГКС необходимо для предотвращения ишемических осложнений, включая необратимую потерю зрения. Существуют противоречивые данные об использовании «пульс»-терапии ГКС. Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 27 пациентов с доказанным ГКА по данным биопсии, в котором показано, что индукция метилпреднизолоном (МП), 15 мг/кг/день в течение 3 дней, позволяет сократить курс терапии, добиться более стойкой ремиссии и снизить среднюю дозу стероидов по сравнению с плацебо [218]. С другой стороны, в рандомизированном многоцентровом проспективном исследовании не выявлено дополнительных преимуществ от использования однократной инфузии 240 мг МП [33]. В рекомендациях EULAR и Британского общества ревматологов (BSR) одобрено применение внутривенных ГКС с последующим пероральным приемом у пациентов при потере зрения вследствие ишемических осложнений [25, 49]. При отдельно существующей РПМ также назначаются ГКС, однако в меньшей дозировке, от 12,5 до 25 мг/сутки [51, 64, 189].

Важно помнить об осложнениях стероидной терапии, развитие которых наблюдается в 85% случаев. По данным отечественной и зарубежной литературы, наиболее частыми осложнениями являлись снижение минеральной плотности кости вплоть до развития остеопороза (21-38%), нарушение толерантности к глюкозе с развитием сахарного диабета (12,9%), стероидная катаракта (41%) артериальная гипертензия (22%), инфекции (31%) [12, 110].

Частые рецидивы, рефрактерное течение и побочные эффекты, связанные с глюкокортикоидами, привели к изучению других иммуносупрессивных препаратов для ограничения кумулятивного воздействия глюкокортикоидов.

1.6.2 Цитостатические препараты

Существует потребность в сочетанной терапии ГКС и цитостатических иммуносупрессивных препаратов при ГКА и РПМ. Большое количество препаратов, применяемых в лечении системных заболеваний соединительной ткани, были исследованы. Одним из таких препаратов является метотрексат (МТ) [9, 56]. Он относится к группе базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Проведено несколько систематических обзоров, где МТ продемонстрировал незначительное снижение кумулятивной дозы ГКС [36, 60], хотя отдельные исследования сообщили об отсутствии эффекта [29, 31]. Современные рекомендации EULAR условно поддерживают использование этого препарата в субпопуляции пациентов с ГКА и РПМ [25]. Что касается других цитостатиков, таких как азатиоприн, микофенолат мофетил, циклофосфамид, циклоспорин А или дапсон, то данных исследований либо недостаточно, либо они оказались неэффективными или токсичными в небольших, обычно низкокачественных клинических исследованиях [113]. Серии случаев показали некоторую потенциальную пользу лефлуномида у пациентов с рефрактерным ГКА [76, 86, 142, 201]; однако необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для достоверной оценки.

Среди генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) ингибиторы ФНО α были первыми препаратами, изученными как при ГКА, так и при РПМ. Первые отчеты о случаях и серии случаев показали многообещающие результаты, однако РКИ инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба оказались неутешительными [35, 128, 129, 137, 145].

Единственным ГИБП для лечения ГКА, с доказанной эффективностью и зарегистрированный на территории Российской Федерации для терапии ГКА, является ингибитор рецептора ИЛ-6 тоцилизумаб (ТЦЗ) [7, 16]. Эффективность ТЦЗ доказана в двух рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Исследование II фазы продолжительностью 52 недели с участием 30 пациентов с ГКА показало, что лечение внутривенным ТЦЗ в сочетании с коротким циклом приема ГКС привело к более высокой частоте ремиссий, более низким суммарным дозам ГКС и более короткой продолжительности терапии ГКС по сравнению с плацебо [216].

В исследовании III фазы GiACTA 119 пациентов с недавно диагностированным ГКА и 132 рецидивирующих пациента с ГКА были рандомизированы (2:1:1:1) на еженедельный или раз в неделю подкожный ТЦЗ в сочетании с 26-недельным снижением дозы ПЗ или на один из двух вариантов плацебо, в котором ПЗ снижался на 26 или 52 недели [148]. Первичный результат – это устойчивая ремиссия без ПЗ, которая определялась как отсутствие вспышек заболевания и нормальный уровень СРБ на 52-й неделе. Он был достигнут у 56% в группе, принимавшей ТЦЗ еженедельно, и у 53% в группе, принимавшей ТЦЗ каждые две недели. В отличие от этого, в группах плацебо конечной точки достигли только 14% и 18% соответственно. Кумулятивная доза ГКС была на $\geq 40\%$ ниже в группе ТЦЗ, чем у пациентов, получавших ГКС, а серьезные нежелательные явления произошли у 14-15% в группе ТЦЗ по сравнению с 22-26% в группах плацебо. Была ли прямая связь между частотой серьезных нежелательных явлений и кумулятивной дозой ГКС, неясно, поскольку исследование не имело достаточной мощности для изучения такой связи. На основании представленных результатов, ТЦЗ был одобрен управлением по

санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для применения при ГКА [220].

Немедленное лечение и быстрый ответ также имеют решающее значение для предотвращения слепоты при ГКА [207]. Хотя ТЦЗ дал впечатляющие результаты в испытаниях ГКА для поддержания ремиссии, предположить, что терапия ТЦЗ без сопутствующих ГКС предотвратит сосудистые осложнения, такие как потеря зрения или аневризмы, затруднительно [148, 216]. Параметры исхода, использованные в этих исследованиях, в основном отражали воспалительную реакцию, а не основное повреждение стенки сосуда. При РПМ применение ТЦЗ без ГК не приводило к быстрому улучшению симптомов, о чем свидетельствует исследование Devauchelle-Pensec и соавт.: хотя 100% пациентов с РПМ достигли первичной конечной точки, улучшение было более постепенным, чем обычно наблюдается при использовании ГКС [88].

Также проводилось исследование другого блокатора рецепторов ИЛ-6 – сирукумаба при ГКА, но оно завершено досрочно спонсором, хоть и была продемонстрирована эффективность [30].

В пуле отечественных препаратов есть еще не исследованные терапевтические средства, но с большим потенциалом – это олокизумаб и левилимаб. Олокизумаб воздействует прямо на ИЛ-6, а не на его рецептор, как ТЦЗ или левилимаб. Профиль безопасности олокизумаба соответствует таковому у других зарегистрированных препаратов, блокирующих эффекты ИЛ-6 [161]. Можно надеяться, что эти наблюдения станут первым шагом к организации РКИ с целью регистрации этого препарата для терапии ГКА [10].

Также для лечения ГКА исследуются ингибиторы ИЛ-1 β , которые применяются при аутовоспалительных заболеваниях, обострениях подагрического артрита, а также для лечения ревматоидного артрита. Исследуют ингибиторы ИЛ-1 β , поскольку при БВА у пациентов с ГКА была выявлена их экспрессия, а также в опубликованных сериях наблюдений больных с ГКА показана эффективность препарата анакинры, который блокирует ИЛ-1 β [132, 196]. Завершается исследование с участием 70 больных ГКА, получающих лечение анакинрой

(NCT02902731) [100]. Результаты этого РКИ ожидаются в ближайшее время. Также к ингибиторам ИЛ-1 β относится канакинумаб. В 2014 году опубликованы данные, демонстрирующие его стероид-сберегающий эффект [28], однако новых исследований больше не проводилось.

Устекинумаб, блокатор ИЛ-12/23, был изучен в небольшом открытом исследовании пациентов с рефрактерным к лечению ГКА [228]. Сообщалось о значительном снижении дозы ГСК, а также о возможности прекращения приема других иммуносупрессивных средств [226]. Другое исследование устекинумаба было прекращено досрочно из-за неэффективности [227]. Хотя все 13 пациентов достигли ремиссии в течение 4 недель от исходного уровня, только 3 пациента (23%) достигли первичного результата – ремиссии без глюкокортикоидов на 52 неделе с нормализацией показателей СОЭ (<40 мм/час) и СРБ (<10 мг/л) при соблюдении заранее определенного протокола снижения дозы ГКС. Учитывая различные результаты этих исследований, следует ожидать выводы дальнейших исследований, в частности, текущего РКИ (NCT03711448).

Ингибирование активации Т-клеток и остановка последующих каскадов, которые приводят к трансмуральному воспалению с участием Т-клеток и макрофагов, может стать ключевым вмешательством для остановки разрушения артериальной стенки при ГКА [215]. К препаратам этого механизма действия относится абатацепт. Совместная блокада стимуляционных сигналов Т-клеток с помощью абатацепта или плацебо плюс ГКС была изучена в небольшом РКИ при ГКА [32]. Значительно более высокая частота ремиссии без рецидивов была достигнута через 12 месяцев в группе абатацепта по сравнению с группой плацебо.

Ингибитор янус-киназ (ЯК) тофацитиниб, который действует на ЯК1 и ЯК3, был исследован на животных моделях и показал, что он уменьшает скопление Т-клеток в стенке сосуда человеческой артерии, приживленной иммунодефицитным мышам, которые были пересажены Т-клеткам и моноцитам от людей с ГКА [131]. Дальнейших исследований его не проводилось. Другой препарат из этой группы был изучен в недавно опубликованном исследовании. Барицитиниб применялся у 15 пациентов с ГКА, 13 из них получилось постепенно полностью отменить ГКС

[41]. Упадацитиниб, ингибитор ЯК1 и ЯК2, также исследуется как потенциальный метод лечения ГКА.

Несколько случаев ГКА также успешно лечились ритуксимабом, что позволяет предположить, что плацебо-контролируемые исследования могут быть оправданы для лучшего изучения этого препарата на предмет поддержания ремиссии [44, 208].

Роль биологических препаратов становится все более заметной. Успешное применение биологических препаратов с последующей быстрой отменой ГКС может значительно уменьшить бремя побочных эффектов, связанных с ГКС.

1.6.3 Оценка активности заболевания после начала лечения

В большинстве исследований ГКА и РПМ в качестве показателей исхода оценивались качественные критерии ремиссии и рецидива с учетом анамнеза и клинической оценки признаков ГКА и/или РПМ, глобальной оценки врача, СОЭ, СРБ, анализа крови и фибриногена. Ремиссия обычно определялась как отсутствие отклонений в этих параметрах, в то время как рецидивом считалось повторное появление характерных признаков и симптомов заболевания [63]. Отсутствие рецидива не означает автоматической ремиссии. Прогностическая значимость состояний низкой активности заболевания, которые не совместимы ни с ремиссией, ни с рецидивом, в настоящее время неясна.

Еще одной проблемой критериев исхода ГКА является тот факт, что некоторые препараты, такие как блокаторы рецепторов ИЛ-6, непосредственно влияют на острофазовые реактивы, которые являются неотъемлемой частью используемых в настоящее время критериев ремиссии и рецидива [63, 220]. Поэтому включение СОЭ/СРБ в показатели результатов испытаний ингибиторов рецепторов ИЛ-6 может привести к ошибке I типа (т.е. неправильному отклонению истинной нулевой гипотезы); однако критерии ремиссии/рецидива без лабораторного критерия все еще недоступны. Может ли визуализация, не

зависящая от острофазового ответа, стать возможной альтернативой СОЭ/СРБ пока неясно.

1.7 Прогноз

Общая выживаемость пациентов с ГКА по данным мировой литературы не ниже выживаемости у пациентов без васкулита. В 2006 году проведено исследование, где оценили выживаемость пациентов ГКА и РПМ с пациентами с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Анализ кривых выживаемости по Каплан-Майер не выявил существенных различий [6]. В исследованиях норвежских и итальянских авторов продемонстрирована пятилетняя выживаемость, равная 97,0% и 87,0% [126, 151]. Ранее высказывалось мнение, что смертность зависит от пола пациента, однако в систематическом обзоре, выполненном Hill и соавт., данных за увеличение смертности в зависимости от пола не получено [9, 186]. Также оценивалась безрецидивная выживаемость. Показано, что существенных различий в безрецидивной выживаемости у пациентов с ГКА, ГКА с РПМ и РПМ не выявляется [12]. Однако исследований, направленных на изучение безрецидивной выживаемости в зависимости от клинического фенотипа, количества пораженных артерий и уровня поражения, не проводилось, что представляет интерес для изучения, поскольку поможет в определении тактики ведения пациентов с уже установленным диагнозом ГКА.

Одним из факторов, ухудшающих течение заболевания, является нарушение зрения различной степени выраженности вплоть до развития полной слепоты на один или оба глаза. Возникает нарушение зрения на одном или обоих глазах примерно у 25-50% больных ГКА [184, 238], чаще всего вследствие передней ишемической нейропатии зрительного нерва (ПИОН), а затем окклюзии центральной или ветвящейся артерии сетчатки, которое встречается примерно в 10% случаев нарушения зрения [164]. Потеря зрения вследствие ГКА обычно необратима [195].

Поражение крупных внечерепных артерий с возможным развитием аневризмы приводит к снижению продолжительности жизни [47]. Проведение какого инструментального метода для диагностики ГКА, с какой частотой для оценки активности заболевания на сегодня остается нерешенным вопросом.

1.8 Классификационные критерии

В 1990 году Американская коллегия ревматологов (ACR) утвердила классификационные критерии ГКА [203]. Эти критерии были установлены до широкого распространения неинвазивных и современных методов визуализации сосудов, которые стали все чаще использоваться в клинической оценке ГКА. Ультразвуковое исследование сосудов может использоваться для диагностики ГКА, и, в зависимости от клинической ситуации, "признак ореола" височной и/или аксиллярной артерии может заменить необходимость биопсии височной артерии (БВА) [25, 49, 92, 211]. Более того, визуализация сосудов показала, что поражение артерий при ГКА не ограничивается исключительно черепными артериями и может поражать аорту и ее ветви [55, 82]. С учетом того, что критерии ACR 1990 года сфокусированы в основном на черепных особенностях ГКА и не очень хорошо классифицируют пациентов с поражением внечерепных крупных артерий, отсутствием в течение трех десятилетий обновления критериев гистопатологической классификации и сложностей в ее интерпретации [141], а также разработки неинвазивных методов диагностики, классификационные критерии продолжали разрабатываться. В 2016 году были представлены пересмотренные критерии ACR [191]. В пересмотренных критериях обращает на себя внимание увеличение учета клинических проявлений, включение не только черепных симптомов. Однако данные критерии не были валидированы. Необходимость в более объективных классификационных критериях привела к осуществлению проекта по разработке диагностических и классификационных критериев васкулитов (DCVAS) [241], который обусловил возникновение новых классификационных критериев ACR/EULAR 2022 года [27]. Необходимо отметить,

что все критерии являются классификационными и разрабатывались для проведения исследований, а не для дифференциальной диагностики ГКА и других заболеваний. В новых критериях учтены все инструментальные методы диагностики, что привело к лучшей диагностике не только черепного фенотипа ГКА, но и фенотипов с поражением внечерепных артерий [169]. Не проводилось сравнения всех трех наборов критериев с определением чувствительности и специфичности для более достоверного выявления диагноза ГКА в рамках исследований.

Диагноз РПМ устанавливается по данным клинической картины, повышения уровня воспалительных маркеров лабораторно, быстрого ответа на глюкокортикостероидную терапию после исключения других причин данных проявлений. Дополнительно также у пациентов с подозрением на РПМ проводится УЗИ суставов плечевого и/или тазового поясов для верификации поражения. Все вышеизложенное было включено в классификационные критерии, разработанные совместно ACR и EULAR [14, 24]. Данные критерии не обновлялись несмотря на достоверное выявление поражения суставного и мышечного аппаратов при помощи других инструментальных методов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Научная работа выполнена в формате ретроспективного исследования на базе клиники внутренних, профессиональных болезней и ревматологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Набор пациентов осуществлялся в период с ноября 2020 года по январь 2023 года по данным амбулаторных заключений и стационарных выписок. В диссертацию включены данные о 214 пациентах, наблюдавшихся в клинике с 1977 по 2023 годы.

Пациенты были разделены на 2 группы: в основную группу включены все пациенты с ГКА (код МКБ-10: М35.1, М36.1), в группу сравнения пациенты с РПМ (код МКБ-10: М35.3).

2.1.1 Критерии включения пациента в исследование

1. Наличие подтвержденного диагноза ГКА и/или РПМ по клинико-лабораторным показателям и/или классификационным критериям ACR 1990 г. и/или пересмотренных критериев ACR от 2016г. и/или критериев ACR/EULAR 2022г. или критериям РПМ ACR и EULAR.

Критерии ACR 1990 года:

- Возраст ≥ 50 лет,
- Вновь выявленная локализованная головная боль,
- Признаки поражения височной артерии: чувствительность при пальпации или сниженная пульсация, не относящаяся к атеросклеротическому поражению сонных артерий,
- СОЭ ≥ 50 мм/час,
- Отклонения в показателях биопсии артерий: результат биопсии показывает наличие васкулита, характеризующегося преобладанием

мононуклеарной инфильтрации тканей, или гранулематозного воспаления, обычно с наличием гигантских многоядерных клеток [203].

У пациента должны присутствовать не менее 3 из 5 критериев, и все критерии имели абсолютно одинаковую ценность.

Пересмотренные критерии ACR от 2016 года:

А) Критерии для подозрения ГКА (обязательные) – баллов нет

– Возраст начала заболевания ≥ 50 лет

– Отсутствие критериев исключения: воспаление ЛОР-органов и глаз, поражение почек, кожи и периферической нервной системы, инфильтрация легких, лимфаденопатии, ригидность затылочных мышц, гангрена или изъязвление пальцев.

Б) Критерии I

– «Новая» головная боль – 1 балл

– Внезапное появление нарушений зрения – 1 балл

– Ревматическая полимиалгия – 2 балла

– Перемежающаяся хромота нижней челюсти – 1 балл

– Поражение височной артерии: увеличенная и/или лишенная пульса височная артерия: 1 балл; болезненная височная артерия: 1 балл – суммарно до 2х баллов

В) Критерии II

– Лихорадка неясного генеза и/или анемия – 1 балл

– СОЭ ≥ 50 мм/час – 1 балл

– Морфологическая картина: Сосудистый и/или периваскулярный фибриноидный некроз с лейкоцитарной инфильтрацией: 1 балл; и гранулема: 1 балл – суммарно до 2х баллов

При наличии 3 и более баллов из 11, при этом хотя бы одного балла из критериев I вместе со всеми критериями подозрения, может быть установлен диагноз гигантоклеточного артериита [191].

Критерии ACR/EULAR 2022 года:

– Возраст начала заболевания ≥ 50 годам – нет баллов

- Утренняя скованность плечевого пояса или шеи – 2 балла
- Внезапная потеря зрения – 3 балла
- «Хромота» нижней челюсти или языка – 2 балла
- «Новая» головная боль в височной области – 2 балла
- Болезненность волосистой части головы – 2 балла
- Изменения височной артерии: снижение пульса, "тяжистый вид" или болезненность – 2 балла
- Уровень СОЭ ≥ 50 мм/ч и/или СРБ ≥ 10 мг/л¹ – 3 балла
- Биопсия поверхностной височной артерии с изменениями, характерными для ГКА или УЗДСС височной артерии (симптом "ореола")² – 5 баллов
- Визуализация билатерального стеноза подмышечной артерии³ – 2 балла
- Воспаление аорты по данным ПЭТ⁴ – 2 балла

Для установления диагноза ГКА требуется 6 и более баллов

¹ На момент установления диагноза (то есть до начала лечения васкулита)

² Нет специфических гистопатологических критериев для определения конкретного типа васкулита по данным биопсии височной артерии. Наличие гигантских клеток, инфильтрации мононуклеарными лейкоцитами, фрагментация внутренней эластической мембраны были независимо связаны с гистопатологической интерпретацией определенного васкулита. Симптом «гало» – гомогенное, гипоехогенное утолщение стенки по данным УЗДСС.

³ Стеноз, окклюзия или аневризма по данным ангиографии (КТ/МРТ) или УЗДСС; симптом «гало» на УЗДСС; захват 18F-ФДГ по данным ПЭТ

⁴ Захват флюорозезоксиглюкозы артериальной стенкой (более, чем печенью при визуальном осмотре) по нисходящей грудной и брюшной частям аорты.

Критерии РМП (ACR и EULAR)

- Утренняя скованность более 45 мин (2 балла)
- Боль в области бедер или ограничение подвижности (1 балл)
- Отрицательные РФ и/или антитела к циклическим цитрулинированным пептидам (2 балла)
- Отсутствие боли в периферических суставах (1 балл)

- Бурситы и/или синовиты по данным ультразвукового исследования суставов (1 балл)

При сумме баллов ≥ 4 (≥ 5 при проведении ультразвукового исследования) пациента можно классифицировать как страдающего РПМ [24].

2. Наличие добровольного информированного согласия.

2.1.2 Критерии невключения пациента в исследование

1. Обнаружение онкологического заболевания у пациентов после установления диагноза ГКА или РПМ.
2. Обнаружение инфекционного заболевания (инфекции вирусами гепатита В, С, ВИЧ-инфекцию) у пациентов после установления диагноза ГКА или РПМ.

2.1.3 Этическая сторона исследования

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964г., с последующими дополнениями, включая версию 2000г.) и отраженных в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях [1].

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) на заседании от 22.01.2021 (протокол № 01-21).

2.2 Протокол сбора данных и характеристики пациентов

2.2.1 Сбор анамнестических данных

Анкетная часть: пол, возраст на момент начала заболевания, время появления первых симптомов, время возникновения первого обострения, количество обострений за весь период наблюдения

2.2.2 Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов с ГКА, проводимая в начале заболевания, включала в себя наличие новой головной боли, в какой области организовывалась головная боль, присутствие болей в шейном/плечевом и/или тазовом поясах, боли в крупных и мелких суставах, нарушение зрения с выпадением полей зрения, потери зрения на один глаз, амавроз, повышение температуры тела, снижение массы тела, а также наличие слабости. Пациенты с подтвержденным диагнозом ГКА были дополнительно классифицированы как один из четырех клинических фенотипов:

1. Черепной ГКА: головная боль, нарушение зрения
2. ГКА внечерепной: разница в АД на руках/ногах, отсутствие пульса на одной из рук/ног
3. ГКА с преобладанием конституциональных симптомов (конституциональный ГКА): лихорадка, слабость, снижение массы тела на 2 кг и более, утомляемость
4. РПМ-подобный ГКА: боли в крупных суставах, мышцах рук, ног с инструментальными признаками ГКА.

Пациенты с жалобами на нарушение зрения были консультированы офтальмологами с проведением осмотра глазного дна.

Клиническая характеристика пациентов с РПМ, проводимая в начале заболевания, включала в себя присутствие болей в шейном/плечевом и/или тазовом

поясах, боли в крупных и мелких суставах, возможное повышение температуры тела, снижение массы тела, а также наличие слабости.

2.2.3 Оценка лабораторных показателей

Анализировались два показателя, демонстрирующие системную воспалительную активность – скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену и с-реактивный белок (СРБ) при начале заболевания до воздействия терапии или на момент проведения инструментального исследования (как правило, совпадали оба события) и при повторном проведении инструментальных методов исследования уже на фоне проводимой терапии.

2.2.4 Оценка инструментальных исследований

2.2.4.1 Оценка ультразвукового дуплексного сканирования височных и подмышечных артерий

Исследование височных и подмышечных артерий проводили на ультразвуковом приборе VIVID 7 (General Electric, США) по стандартной методике 61 пациенту из основной группы и 18 пациентам из группы сравнения. Лоцировались поверхностные височные артерии, подмышечные артерии, оценивались гладкость интимы, наличие тромбов в просвете, толщина стенки височных и подмышечных артерий (комплекс интима-медиа), утолщением считался диаметр более 0.4 мм для поверхностных височных артерий и диаметр более 0.8 мм для подмышечных артерий, наличие признака «ореола» у поверхностных височных артерий – кольцевидного утолщения вокруг сосуда несжимаемое УЗ-датчиком.

2.2.4.2 Оценка 18F-фтордезоксиглюкозы позитронно-эмиссионной томографии совмещенная с компьютерной томографией

Для визуализации сосудистого воспаления была использована ПЭТ/КТ с использованием радиофармпрепарата – 18F-фтордезоксиглюкозы. Исследование проведено 51 пациенту из основной группы и 9 пациентам из группы сравнения. Все исследования проводились согласно стандартному ПЭТ/КТ-протоколу 18F[ФДГ] в режиме «все тело» (“whole body”) на аппарате ECAT EXACT 47 «Siemens». Реконструкции изображений проводились согласно интегративному алгоритму (OSEM) с коррекцией аттенуации, ПЭТ-сканы выводились в режиме 3D-реконструкции, коронарной, трансаксиальной и сагиттальной проекций. В норме интенсивность накопления 18-ФДГ в аорте и ее крупных ветвях сравнима с фоновой, в то время как увеличение интенсивности накопления свидетельствует о наличии патологии. Данные КТ были получены с использованием четырех детекторов диаметром 3,75 мм, шагом 1,5 и коллимацией 5 мм. Факторы экспозиции КТ для всех исследований составляли 120-140 кВп и 80 мАс. ПЭТ-изображения реконструировались с использованием КТ для коррекции затухания. Трансаксиальные эмиссионные ПЭТ-изображения размером 4,3×4,3×4,25 мм³ были реконструированы с помощью метода максимизации ожиданий упорядоченных подмножеств с 2 итерациями и 28 подмножествами.

2.2.4.3 Оценка магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной ангиографии

МРТ грудной аорты и супрааортальных артерий проведено 6 пациентам из основной группы. Выполняли исследование на аппарате Magnetom Vision 1,5 Тесла (Siemens, Германия). МРТ проводилась с использованием поперечной T1-взвешенной двухмерной последовательности FLASH, поперечной T2-взвешенной быстрой последовательности Spinecho с подавлением жира и чувствительной к отеку последовательности TIRM в косой сагиттальной плоскости. МР-

ангиография и поперечная жироподавляющая последовательность T1-взвешенного спин-эхо выполнялись с гадолинием-ДТРА (Магневист, Шеринг, Германия) у 5 пациентов из основной группы. Восходящая аорта, дуга аорты, нисходящая аорта, брахиоцефальный ствол, сонные, подключичные, подмышечные, подвздошные и бедренные артерии оценивались на наличие изменений. Для каждой области применялась визуальная, полуколичественная система оценки. Баллы варьировали от 0 до 3 (активность заболевания: 0 – отсутствует; 1 – незначительная; 2 – выраженная; 3 – интенсивная).

2.2.4.4 Оценка компьютерной томографической ангиографии

КТА аорты и ее ветвей проведено 6 пациентам из основной группы. КТА выполнялось на двух многосрезовых спиральных компьютерных томографах (Somatom Sensation 64 и Somatom Definition Flash, Siemens Medical Solutions, Malvern PA, США) со следующими условиями сканирования: коллимация 0,6 мм, напряжение 120 кВ, мАс, определяемый автоматической модуляцией дозы и толщина среза реконструкции 5,0 и 1 мм. 100 мл неионного контрастного вещества (370 мг I/мл) вводили через переднекубитальную вену с помощью инжектора со скоростью 4 мл/с. Получали ранние фазы артериального и венозного сканирования. В качестве патологических признаков регистрировали утолщение аорты, свидетельствующее об аортите, и расширение аорты. Аортит определялся как окружная толщина стенки аорты ≥ 2 мм с контрастным усилением стенки сосуда или без него в зонах без прилегающей атеромы. Также оценивались притоки аорты, включая брахиоцефальный ствол, сонные, подключичные, подмышечные, подвздошные и бедренные артерии. К рентгенологическим показателям относились окружная толщина стенки, контрастное усиление стенки артерии, диаметр артерии и наличие стенозов. Толщина стенки артерии >1 мм трактовалась в рамках артериита.

2.2.5 Биопсия височных артерий

Биопсия выполнена 10 пациентам с вероятным диагнозом ГКА на этапе верификации диагноза.

Морфологическое исследование биоптата височной артерии проводилось в патоморфологической лаборатории ПМГМУ им. И.М. Сеченова, окраска стандартная гематоксилин-эозином.

2.2.6 Оценка классификационных критериев

Все включенные пациенты основной группы были оценены в соответствии с классификационными критериями ACR 1990 года, пересмотренными критериями 2016 года и критериями ACR/EULAR 2022 года по данным, полученным в течение 1 месяца после установления диагноза [27, 191, 203].

2.3 Статистическая обработка результатов

В работе были применены следующие методы обработки данных:

- категориальные переменные были представлены в виде абсолютных значений и частот (%), а количественные переменные – в виде медианы и межквартильного интервала для величин с ненормальным распределением;
- различия в пропорциях сравнивались с помощью точного теста Фишера;
- для сравнения количественных данных использовался критерий Манна-Уитни;
- для выявления групп пациентов со схожими паттернами заболевания выполнялось разделение по характеру поражения артерий методом иерархической кластеризации и построением дендрограммы методом Варда. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,4, что соответствует среднему качеству кластеров [13].

– расчет показателей диагностической информативности по следующим формулам:

Чувствительность (%) = (истинно положительный результат/истинно положительный результат + ложноотрицательный результат) * 100%

Специфичность (%) = (истинно отрицательный результат/истинно отрицательный результат + ложноположительный результат) * 100%

Прогностическая ценность положительного результата (%) = истинно положительный результат/истинно положительный результат + ложноположительный результат

Прогностическая ценность отрицательного результата (%) = истинно отрицательный результат/истинно отрицательный результат + ложноотрицательный результат

Положительный тест отношения правдоподобия = чувствительность/1 – специфичность

Отрицательный тест отношения правдоподобия = 1 – чувствительность/специфичность

Диагностическая точность (%) = (истинно положительный результат + истинно отрицательный результат/ложноположительный результат + истинно положительный результат + истинно отрицательный результат + ложноотрицательный результат) * 100%

Индекс J Юдена = истинно положительный результат/ложноположительный результат

При оценке инструментальных методов исследования за истинно положительный результат рассматривали пациентов с клинико-лабораторной картиной ГКА и верификацией диагноза при помощи УЗДСС, ПЭТ/КТ, МРТ, МРА, КТА; ложноположительными расценивали пациентов с РПМ, у которых при отсутствии воспалительной активности по данным лабораторных исследований выявлялось инструментальное поражение; истинно отрицательным рассматривали пациентов с РПМ без признаков воспалительной активности по данным инструментальных исследований; ложно отрицательными считались пациенты с

клинической и лабораторной картинами ГКА, но без выявления воспалительной активности по данным инструментальных исследований.

При оценке классификационных критериев за истинно положительный результат рассматривали пациентов с клинико-лабораторным диагнозом ГКА преимущественно; ложно положительными считались пациенты из группы сравнения с РПМ, которые соответствовали критериям; истинно отрицательным результатом расценивались пациенты с клинико-лабораторной картиной РПМ; ложно отрицательным результатом считали пациентов с клинико-лабораторной и инструментальной картинами ГКА, однако не набирающими нужный балл по критериям.

– ROC-анализ бинарных показателей выполнен посредством расчета вероятности по данным бинарной логистической регрессии с последующим построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic);

– Для оценки качества прогностической модели рассчитывали площадь под кривой (AUC-area under curve) и значимость p [2];

– Оценка функции выживаемости выполнялась по методу Каплана-Мейера;

– Для сравнения частот встречаемости признаков в анализируемых группах использовался критерий χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности признаков 2×2 ;

– Для сравнения частоты встречаемости признаков в анализируемых группах использовался критерий Фишера в анализе многопольной таблицы сопряженности (3×2 ; 4×2);

– Для сравнения несвязанных между собой совокупностей применялся непараметрический аналог дисперсионного анализа – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность сравнений (поправка Бонферрони);

– Для выявления существования прямой и обратной связи между признаками выполнялся метод ранговой корреляции Спирмена;

– Для сравнения выживаемости в отдельных группах использовали критерий log-rank;

– Оценка факторов, ассоциированных с обострением или смертью, производилась с помощью метода логистической регрессии. На первом этапе производили однофакторный анализ, на втором этапе – многофакторный анализ с поправкой на пол и возраст. В многофакторную модель включали только ковариаты с уровнем значимости $p < 0,05$ в однофакторном анализе. Качество многофакторной регрессионной модели оценивали с помощью коэффициента детерминации R^2 по Cox & Snell и Nagelkerke. Проводилась оценка отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Статистически значимыми считали показатели с уровнем значимости $p < 0,05$. Для определения порогового уровня количественных факторов, независимо ассоциированных с каким-либо исходом, использовали построение и анализ ROC-кривых [2].

Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, США) и MedCalc Software 20.121 (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 214 пациентов с диагнозами гигантоклеточный артериит (78,5%, n=168) и изолированной ревматической полимиалгией (21,5%, n=46). Среди пациентов с ГКА выделялись 2 подгруппы: ГКА без проявлений ревматической полимиалгии (34,1%, n=73) и ГКА с РПМ (44,4%, n=95) (Рисунок 1).

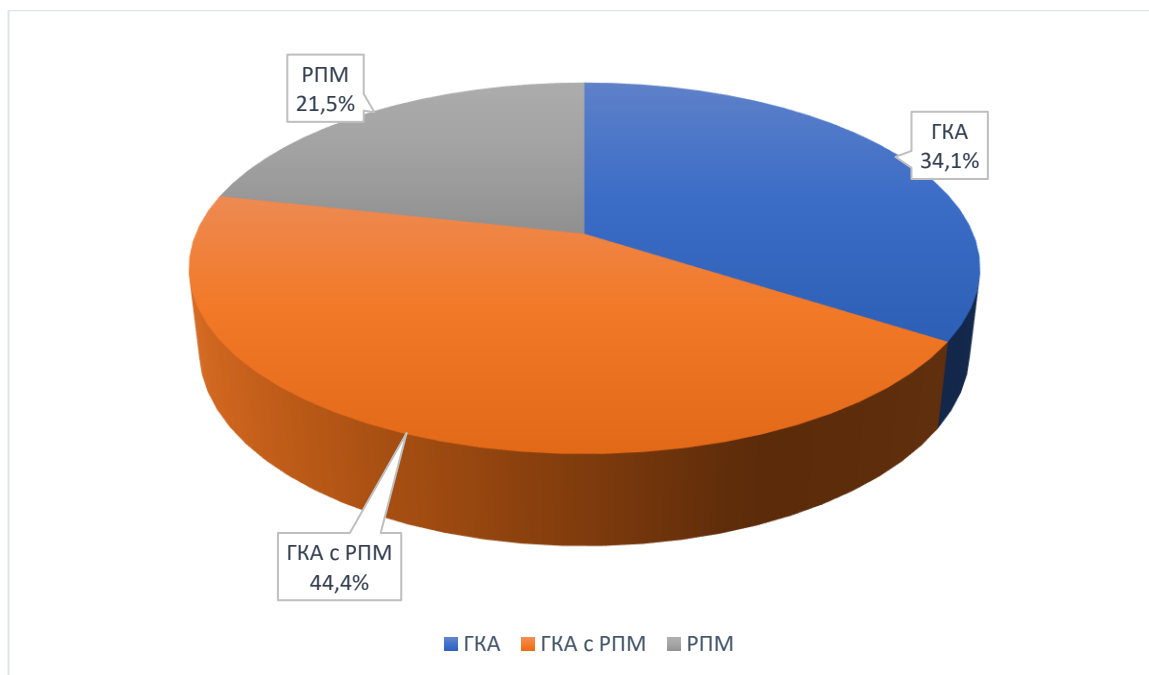


Рисунок 1 – Распределение пациентов в исследовании, n=214

Средняя продолжительность наблюдения пациента составляла 3 года (медиана 2,0 (1,0;4,0) года). Минимальный срок наблюдения составил 3 недели, максимальный – 27 лет.

3.1 Демографические данные

Среди всех пациентов доля женщин составила 78,5% (n=168), мужчин 21,5% (n=46). Среди всех пациентов с ГКА было 76,8% женщин (n=129) и 23,2% (n=39) мужчин. Группа пациентов с изолированной РПМ состояла из 85,0% (n=39)

женщин и 15,0% (n=7) мужчин (Рисунок 2). Пациенты из основной и группы сравнения достоверно не различались по полу (p=0,284).

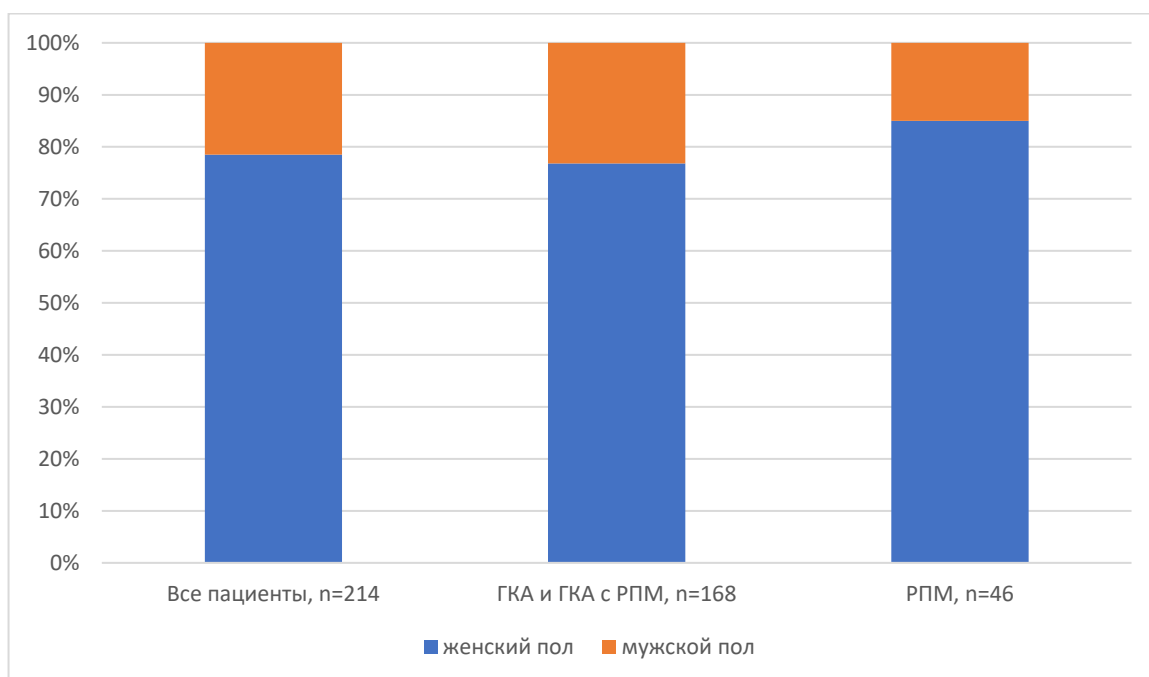


Рисунок 2 – Распределение по полу

Медиана возраста всех пациентов составила 67,0 (61,0;72,7) лет на момент дебюта заболевания. У пациентов с ГКА медиана возраста имела идентичный диапазон, что и в общей когорте – 67,0 (61,0;73,0) лет, а у пациентов с изолированной РПМ медиана возраста составила 66,5 (62,5;74,3) лет. Пациенты с ГКА и изолированной РПМ достоверно не различались по возрасту (p=0,347).

3.2 Клиническая картина

В основной группе пациентов (n=168) наиболее частым проявлением была головная боль различной локализации, которую отмечали 132 (78,6%) пациента (Рисунок 3) [9]. Из группы пациентов, где наблюдалось вовлечение нескольких областей головы (n=44), вовлечение височной артерии было у 40 (90,9%) пациентов, затылочной у 30 (68,2%) пациентов, теменной области у 17 (38,6%)

пациентов и лобной у 16 (36,4%) пациентов. Вовлечение всех областей встречалось у 4 (3,0%) из 132 пациентов.

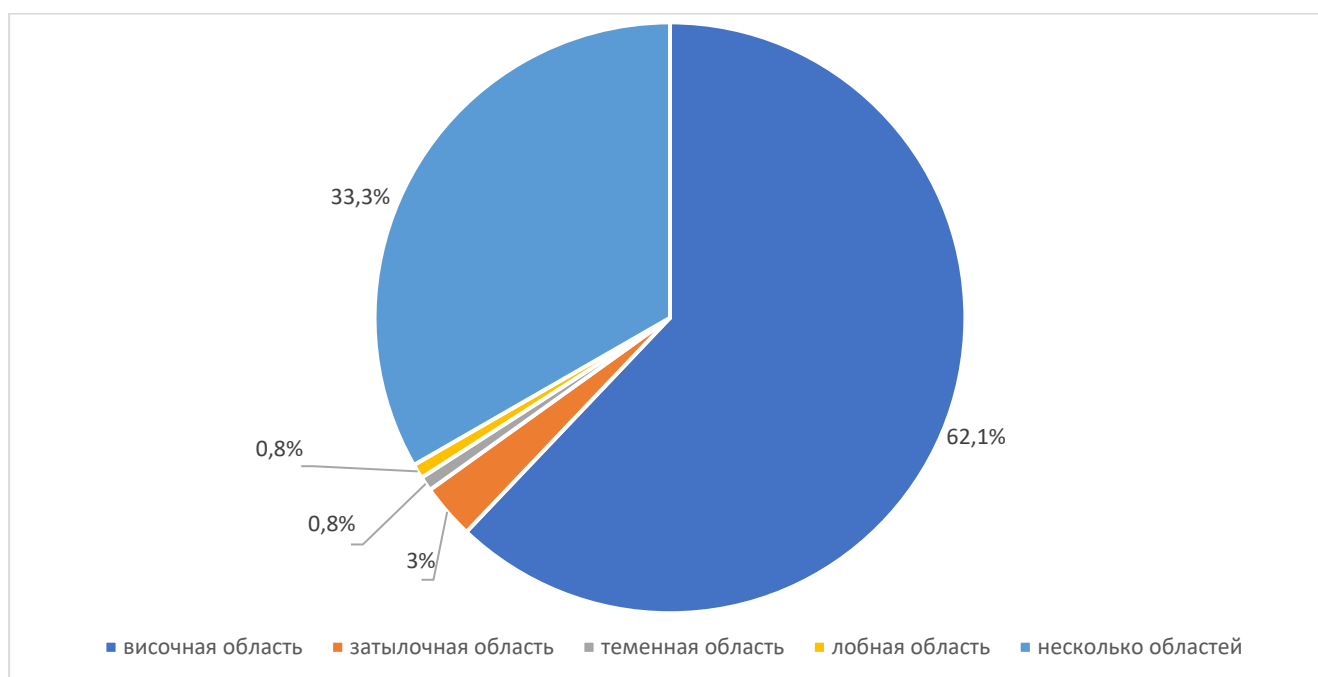


Рисунок 3 – Распространенность видов головной боли у пациентов с ГКА (n=132)

Другими распространенными клиническими проявлениями были: слабость и повышение температуры тела $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ отмечены в равном количестве – 106 (63,1%) пациентов, при этом медиана максимальной температуры тела до начала лечения составила $38,0 (38,0;38,9)^{\circ}\text{C}$ (рис.5). Встречалась потеря массы тела у 42 (25,0%) пациентов, медиана максимальной потери массы тела составила 8 (5;10) килограмм. Все симптомы, встречаемые во время первичного приема приведены на Рисунке 4 [9].

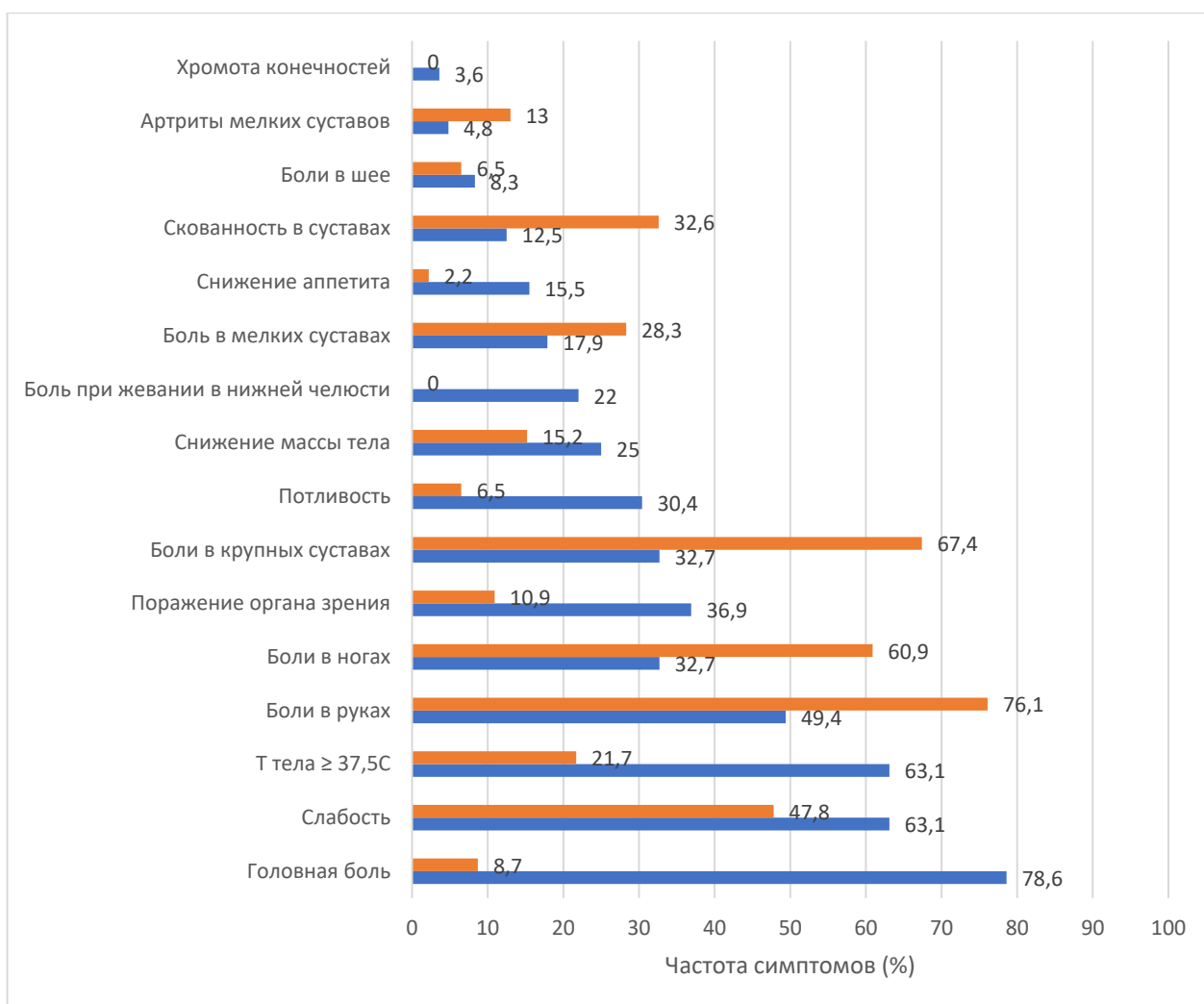


Рисунок 4 – Симптомы пациентов с ГКА или ГКА с РПМ (синий) и пациентов с изолированным РПМ (оранжевый) во время первичного приема

В группе сравнения наиболее частым клиническим проявлением РПМ являлись боли в проксимальных отделах рук и/или ног: у 35 (76,1%) пациентов был поражен плечевой пояс, у 28 (60,9%) отмечено поражение проксимальных мышц нижних конечностей. Повышение температуры тела отмечено у 10 (21,7%) пациентов, медиана составила 38,2 °C (38,0;38,4) (Рисунок 5).

На головную боль, возникшую впервые после начала заболевания, предъявляли жалобы 4 (8,7%) пациента. Локализация головной боли была преимущественно в затылочной области – 3 (75,0%) пациента, в височной области боль отмечена только у 1 (25,0%) пациента.

При сопоставлении клинических проявлений ГКА и иРПМ в основной и группе сравнения выявлены достоверные различия (Таблица 1).

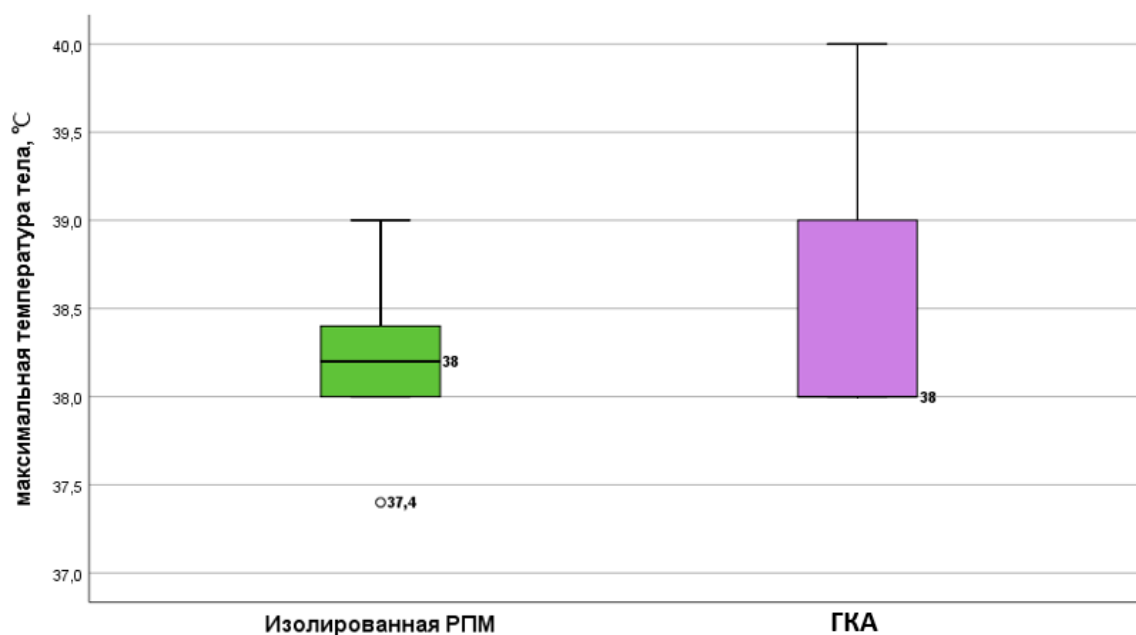


Рисунок 5 – Повышение температуры тела у пациентов с ГКА и изолированной РПМ

Таблица 1 – Сравнение частоты клинических проявлений в основной группе и группе сравнения

Жалобы	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	p
Головная боль	132 (78,6)	4 (8,7)	$\leq 0,001^*$
Повышение t тела свыше 37,2 °С	106 (63,1)	10 (22,2)	$\leq 0,001^*$
Поражение органа зрения	62 (36,9)	5 (10,9)	$\leq 0,001^*$
Боль в крупных суставах	55 (32,7)	31 (67,4)	$\leq 0,001^*$
Боль при жевании	37 (22,0)	0	$\leq 0,001^*$
Боли в ногах	55 (32,7)	28 (60,9)	0,001*
Скованность	21 (12,5)	15 (32,6)	0,001*
Потливость	51 (30,4)	3 (6,5)	0,001*
Снижение аппетита	26 (15,5)	1 (2,2)	0,015*
Боли в руках	83 (49,4)	35 (76,1)	0,002*
Слабость	106 (63,1)	22 (47,8)	0,049*

Продолжение Таблицы 1

Артриты мелких суставов	8 (4,8)	6 (13,0)	0,056
Снижение массы тела, кг	42 (25,0)	7 (15,2)	0,113
Боль в мелких суставах	30 (17,9)	13 (28,3)	0,128
Хромота конечностей	6 (3,6)	0	0,191
Боли в шее	14 (8,3)	2 (6,5)	0,353
Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

Дополнительно проанализировано поражение органа зрения. Наиболее частым симптомом являлось снижение остроты зрения на момент начала заболевания (Таблица 2). Наиболее тяжелый вариант поражения органа зрения с полной утратой зрения на один глаз наблюдали у 9,5% пациентов [9].

Таблица 2 – Симптомы поражения органа зрения при ГКА и изолированной РПМ

Симптомы	ГКА, n (%)	иРПМ, n (%)	p
Снижение остроты зрения	40 (23,8)	5 (10,9)	0,052
Боль в глазе	24 (14,3)	1 (2,2)	0,022*
Мушки перед глазами	20 (11,9)	1 (2,2)	0,052
Слепота на 1 глаз	16 (9,5)	0	0,029*
Выпадение полей зрения	15 (8,9)	0	0,034*
Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

В группе сравнения снижение зрения отмечали 5 (10,9%) пациентов, из них у одного (2,2%) пациента также присутствовали жалобы на мушки перед глазами и боль в глазе. Причиной являлись развитие катаракты ($n=3$), миопия ($n=2$). Остальных симптомов, описанных при ГКА, выявлено не было.

3.3 Фенотипы гигантоклеточного артериита

Пациенты были распределены, в зависимости от преимущественно клинической картины, по четырем фенотипам. Большая часть пациентов составила черепной фенотип, 135 (80,4%) пациентов, в конституциональный фенотип включены 17 (10,1%) пациентов, во внечерепной фенотип и РПМ-подобный ГКА всего добавлены 6 (3,6%) и 10 (6,0%) пациентов, соответственно. На Рисунке 6 показано распределение пола в зависимости от фенотипа. Клиническая характеристика пациентов, по которой проводилось распределение по фенотипам, указана в Таблице 3.

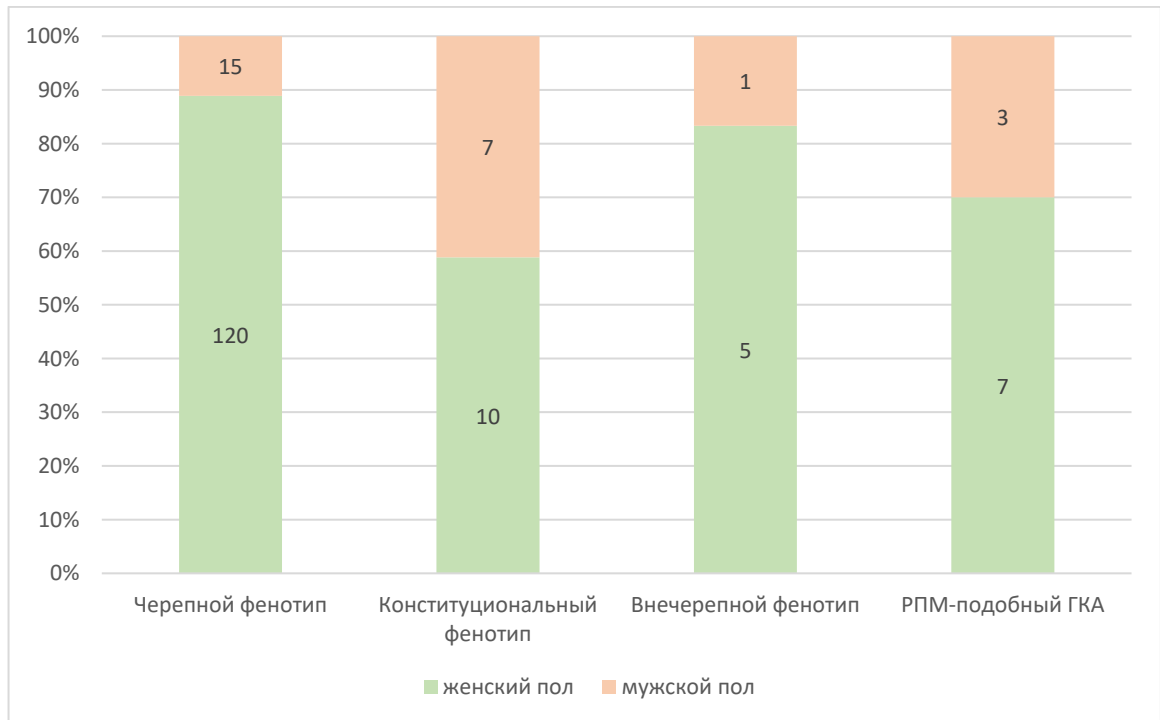


Рисунок 6 – Распределение по полу в каждом клиническом фенотипе ГКА (n)

Таблица 3 – Симптомы и их частота при различных фенотипах ГКА

Симптом	Черепной фенотип, n=135	Конституциональный фенотип, n=17	Внечерепной фенотип, n=6	РПМ-подобный ГКА, n=10
Головная боль, n(%)	132 (97,8%)	0	0	0

Продолжение Таблицы 3

боль при жевании в нижней челюсти, n(%)	37 (27,4%)	0	0	0
Поражение органа зрения, n(%)	40 (29,6%)	0	0	0
Лихорадка, n(%)	83 (61,5%)	15 (88,2%)	2 (33,3%)	6 (60,0%)
Потеря веса, n(%)	34 (25,2%)	4 (23,5%)	1 (16,7%)	3 (30,0%)
Отсутствие пульса на лучевой/сонной артериях, n(%)	6 (4,4%)	0	6 (100%)	0
Боли в суставах, n(%)	47 (34,8%)	7 (41,2%)	1 (16,7%)	2 (20,0%)
Симптомы ревматической полимиалгии, n(%)	73 (54,1%)	9 (52,9%)	2 (33,3%)	10 (100%)

Локализованная боль в голове и поражение органа зрения встречалась исключительно при черепном ГКА ($p < 0,001$), в то время как повышение температуры тела чаще встречалось при конституциональном ГКА ($p = 0,004$).

3.4 Оценка лабораторных параметров

Уровни СОЭ и СРБ оценивались на момент верификации диагноза, а также при повторном проведении ПЭТ/КТ (медиана времени после начала лечения составила 17 (12,0;24,0) месяцев) (Таблица 4).

Таблица 4 – Лабораторные показатели на момент диагностики заболевания и при повторном проведении 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ

Показатели	Me(Q ₁ ;Q ₃)		n	
	на момент диагностики	при повторе ПЭТ/КТ	на момент диагностики	при повторе ПЭТ/КТ
СОЭ по Вестергрену (мм/ч)	60,0 (46,0;70,0)	22,0 (20,0;30,0)	127	6
СРБ (мг/л)	31,5 (7,1;80,0)	4,5 (3,0;6,5)	94	8

Также лабораторные маркеры оценивались в зависимости от клинического фенотипа заболевания (Таблица 5).

Таблица 5 – Повышение острофазовых маркеров в зависимости от клинического фенотипа заболевания

Показатель	Черепной фенотип	Конституциональный фенотип	Внечерепной фенотип	РПМ-подобный ГКА
СОЭ по Вестергрену (мм/ч): Me (Q ₁ ;Q ₃)	n=113 58,0 (45,0;70,0)	n=7 71,0 (62,0;88,0)	n=3 7,0 (6,5;43,5)	n=4 55,5 (41,3;67,5)
СРБ (мг/л): Me (Q ₁ ;Q ₃)	n=80 27,8 (7,0;80,0)	n=7 60,0 (19,5;102,3)	n=2 38,0 (19,0;57,0)	n=5 55,0 (31,0;78,0)

При анализе СОЭ по Вестергрену и СРБ в зависимости от клинических фенотипов, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,125$ и $p = 0,576$, соответственно).

Уровни СОЭ и СРБ оценивались на момент верификации диагноза изолированного РПМ. Всего СОЭ по Вестергрену известно для 41 (89,1%) пациента, медиана составила 40,0 (30,0;56,0) мм/ч. Уровень СРБ изучен у 38 (82,6%) пациентов, медиана равнялась 22,5 (8,8;41,1) мг/л. При сопоставлении лабораторных показателей основной группы и группы сравнения различий выявлено не было ни для СОЭ, ни для СРБ ($p=0,221$ и $p=0,204$, соответственно).

3.5 Биопсия

В нашей когорте пациентов биопсия височной артерии (БВА) была проведена только 10 пациентам. Лишь у 5 человек данные биопсии подтвердили диагноз ГКА, у пациентов с отрицательными данными БВА диагноз установлен благодаря клинико-лабораторным показателям (2 пациента), выявленным изменениям на МРТ (1 пациент), 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ (2 пациента) [9]. Далее представляем клиническое наблюдение, которое отражает ложноотрицательную диагностику посредством биопсии.

3.5.1 Клиническое наблюдение

Пациентка 66 лет считает себя заболевшей с октября 2019 года, когда отметила боли в височной области головы с обеих сторон, болезненность при касании подушки. В ноябре-декабре – появление диффузных мышечных интенсивных болей преимущественно в ночное и утреннее время. С этого же времени отмечала повышение температуры тела до 37.7 °С, выраженную слабость. За год похудела на 15 кг. Принимала НПВП в течение 1 месяца с умеренным эффектом. Выполнен онкопоиск (КТ, УЗИ, гинеколог) – данных за онкологический процесс не выявлено, диаскин-тест отрицательный. Лабораторно отмечалось выраженное воспаление с повышением СОЭ до 109 мм/ч, СРБ до 10 норм, анемия легкой степени. При пальпации области височных артерий отмечались боли и уплотнение артерий с обеих сторон. С учетом поражения височной области, выполнена биопсия височной артерии – морфологически данных за гигантоклеточный артериит не получено. Выполнено 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ – воспалительные изменения в стенках грудной аорты (максимальное стандартизированное значение поглощения (SUVmax) 7,3) и магистральных артерий: общих сонных (SUVmax 5,9), подключичных (SUVmax 5,6), подмышечных (SUVmax 5,6), подвздошных (SUVmax 4,2) и бедренных (SUVmax 3,9). Данных за опухоль нет. В марте 2020 года установлен диагноз

гигантоклеточного артериита, «Такаясу-подобного» варианта с поражением магистральных артерий и краниальным синдромом, верифицированный позитронно-эмиссионной томографией, ревматической полимиалгии. Проводилась терапия преднизолоном 1 мг/кг (10 таблеток в сутки) с отчетливым эффектом – стойко нормализовалась температура тела, разрешились головные боли, уменьшились миалгии, лабораторно – снижение СОЭ до 40-6 мм/ч, СРБ до 5-2 норм, повышение уровня гемоглобина. При наблюдении отметила существенное нарастание силы, повышение толерантности к физической нагрузке, стойко нормализовалась температура тела. Доза преднизолона снижалась постепенно, через 21 месяц преднизолон отменен в связи с развитием стойкой клинической ремиссии.

Таким образом, диагноз ГКА установлен благодаря инструментальной диагностике, а именно ПЭТ/КТ, в то время как использование исключительно морфологической диагностики могло привести к отсутствию верификации диагноза вовремя.

3.6 Результаты неинвазивных исследований

Неинвазивное инструментальное обследование проведено у 112 пациентов из основной группы. С помощью инструментальных методов исследования диагноз ГКА был подтвержден у 86 из 112 (76,8%) пациентов.

Всего УЗДСС височных артерий проведено у 61 (46,2%) из 112 пациентов, из них у 44 (72,1%) пациентов выявлено утолщение комплекса интима-медиа височной артерии до 0,5 (0,5;0,6) мм. Симптом «ореола» наблюдался у 8 (18,2%) пациентов [9].

У 10 (16,4%) пациентов проведено УЗДСС подмышечных артерий. Из них утолщение подмышечной артерии до 0,9 (0,8;1,0) мм зарегистрировано у 8 (80,0%) пациентов, у двух (20,0%) пациентов поражения не выявлено – КИМ составил 0,5 мм в обоих случаях.

Всего ПЭТ/КТ выполнено 51 (38,6%) пациенту для верификации диагноза из основной группы. Накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы во внечерепных артериях выявлено у 47 (92,2%) пациентов.

УЗДСС височных артерий из группы сравнения проведено 18 (39,1%) пациентам, утолщение КИМ в пределах нормальных значений 0,1 (0;0,2) мм, симптом «ореола» не выявлен ни у одного пациента.

Всего из группы сравнения УЗДСС подмышечных артерий было проведено 9 (19,6%) пациентам, утолщения подмышечных артерий не верифицировано – КИМ равнялся 0,6 (0,5;0,6) мм.

ПЭТ/КТ в группе сравнения выполнено 9 пациентам, из которых ни у кого не выявлено поражения внечерепных артерий. Стоит отметить, что одному пациенту на момент проведения исследования терапия ГКС проводилась в течение 4х месяцев, однако выявлялась как клиническая, в виде слабости, периодических болей в плечевом поясе, так и лабораторная активность: СОЭ 71 мм/ч, СРБ 23 мг/л.

УЗДСС височных артерий в диагностике ГКА

Чувствительность УЗДСС височных артерий в диагностике ГКА составила 72,1%, специфичность равнялась 72,2%. Предсказанная ценность положительного результата составила 89,8% а предсказанная ценность отрицательного результата – 43,3%. Отношение правдоподобия отрицательного результата составило 0,4, а отношение правдоподобия положительного результата – 2,6. Также определена площадь под ROC-кривой, которая составила 0,722 (Рисунок 7). Все параметры отражены в Таблице 6.

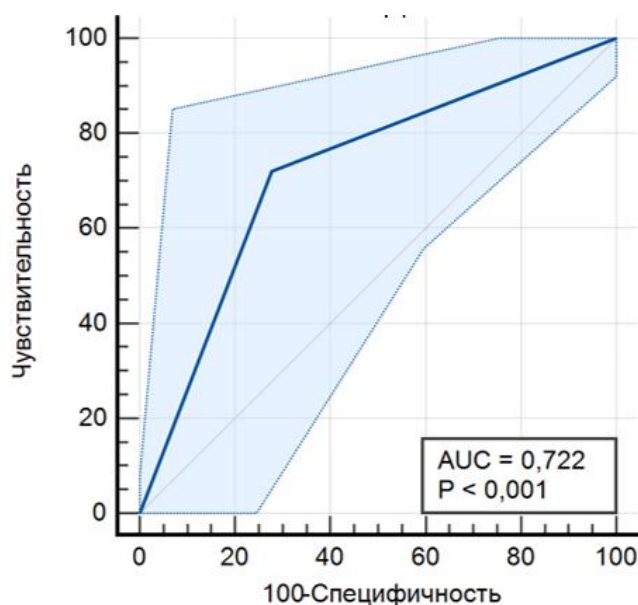


Рисунок 7 – ROC-кривая УЗДСС височных артерий

Таблица 6 – Информативность УЗДСС височных артерий для диагностики ГКА [2]

	УЗДСС
Se, % (95%ДИ)	72,1 (59,2-82,9)
Sp, % (95% ДИ)	72,2 (46,5-90,3)
PPV, %	89,8 (80,4-95,0)
NPV, %	43,3 (31,8-55,7)
LR+ (95% ДИ)	2,6 (1,2-5,6)
LR- (95% ДИ)	0,4 (0,2-0,6)
Асс, %	72,2 (60,9-81,7)
Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,444 (0,187-0,653)
AUC (95% ДИ)	0,722 (0,610-0,817)
p	<0,001

ПЭТ/КТ височных артерий в диагностике ГКА

Чувствительность ПЭТ/КТ равнялась 92,2%. Специфичность, также, как и предсказанная ценность положительного результата составили 100%, а предсказанная ценность отрицательного результата равнялась 69,2%. Высокий показатель отношения правдоподобия отрицательного результата получен у ПЭТ/КТ – 0,08, в то время как отношение правдоподобия положительного результата не рассчитан. Продемонстрирована площадь под ROC-кривой – 0,961 (Рисунок 8). Все параметры отражены в Таблице 7.

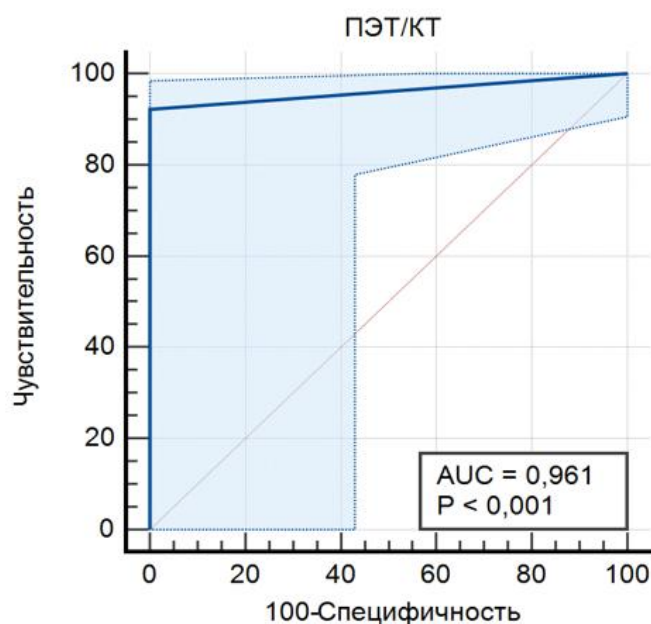


Рисунок 8 – ROC-кривая ПЭТ/КТ

Таблица 7 – Информативность ПЭТ/КТ внечерепных артерий для диагностики ГКА

	ПЭТ/КТ
Se, % (95%ДИ)	92,2 (81,1-97,8)
Sp, % (95% ДИ)	100,0 (66,4-100,0)
PPV, %	100,0
NPV, %	69,2 (46,8-85,2)
LR+ (95% ДИ)	- *
LR- (95% ДИ)	0,08 (0,03-0,2)
Асс, %	93,3 (83,8-98,2)
Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,922 (0,824-0,980)
AUC (95% ДИ)	0,961 (0,876-0,994)
p	<0,001

Примечание: Указан 95% доверительный интервал. * LR+ не может быть рассчитан для ПЭТ/КТ, поскольку специфичность данного метода равняется 100%.

Сравнение диагностической информативности УЗДСС подмышечных артерий и ПЭТ/КТ

Чувствительность 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ была выше – 90,0%, чувствительность УЗДСС составила 80,0%. Специфичность, как и предсказанная ценность положительного результата были максимальны в обоих методах исследования и составили 100%, а предсказанная ценность отрицательного результата для

18F[ФДГ]ПЭТ/КТ и УЗДСС равнялась 90,0% и 81,8%, соответственно. Отношение правдоподобия отрицательного результата у 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ составило 0,1, в то время как отношение правдоподобия положительного результата не рассчитан. Для УЗДСС отношение правдоподобия отрицательного результата равнялось 0,2, а отношение правдоподобия положительного результата не рассчитан. Также определена площадь под ROC-кривой – наибольшее значение продемонстрировано у 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ – 0,950 (Рисунок 9). Все параметры отражены в Таблице 8.

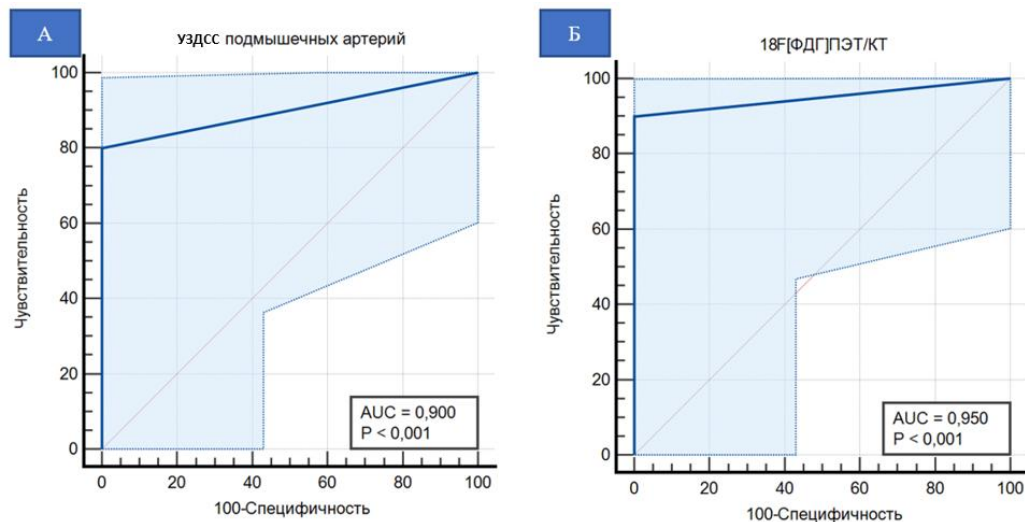


Рисунок 9 – ROC-кривые для УЗДСС (А) и ПЭТ/КТ (Б) подмышечных артерий

Таблица 8 – Информативность УЗДСС подмышечных артерий и ПЭТ/КТ для диагностики ГКА

	УЗДСС (n=10)	ПЭТ/КТ (n=10)
Se, % (95%ДИ)	80,0 (44,4-97,5)	90,0 (55,5-100,0)
Sp, % (95% ДИ)	100,0 (66,4-100,0)	100,0 (66,4-100,0)
PPV, %	100,0	100,0
NPV, %	81,8 (56,6-94,0)	90,0 (58,4-98,3)
LR+ (95% ДИ)	- *	- *
LR- (95% ДИ)	0,2 (0,1-0,7)	0,1 (0,02-0,6)
Асс, %	89,5 (66,9-98,7)	94,7 (74,0-99,9)
Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,800 (0,500-1,0)	0,900 (0,500-1,0)
AUC (95% ДИ)	0,900 (0,675-0,989)	0,950 (0,744-0,999)
р	<0,001	<0,001

Примечание: * LR+ не может быть рассчитан для УЗДСС и ПЭТ/КТ, поскольку специфичность данных методов равняется 100%.

Оценка распространенности и активности поражения с помощью ПЭТ/КТ

Поражение выявлено у 47 (92,2%) из 51 пациентов, из них 34 женщины (72,3%) и 13 мужчин (27,7%) с ГКА. У 26 (55,3%) пациентов из них была также диагностирована РПМ. Медиана возраста составила 65 (58;69) лет. Всем пациентам ПЭТ/КТ выполнялась в период активности основного заболевания [13]. Тридцать три (70,2%) пациента не принимали глюкокортикостероиды (ГКС) на момент проведения исследования, а 14 (29,8%) пациентов получали лечение ГКС (ПЭТ/КТ была выполнена в среднем через 20 (5;114) дней после начала терапии).

На момент выполнения ПЭТ/КТ у всех пациентов сохранялись клинические признаки активности заболевания: повышение температуры тела – 23 (49%) пациентов, признаки РПМ – боли и/или слабость в проксимальных мышцах шеи – 3 (6%), верхних конечностей – 22 (47%), нижних конечностей – 11 (23%), совместное поражение и мышц шеи, и верхних/нижних конечностей – 2 (4%), совместное поражение верхних/нижних конечностей – 9 (19%) (Таблица 9). На момент проведения ПЭТ/КТ, медиана концентрации С-реактивного белка составила 80 (43;101) мг/л, СОЭ – 80 (59;99) мм/ч [13].

Таблица 9 – Симптомы и лабораторные маркеры активности ГКА на момент проведения ПЭТ/КТ [13]

	Все пациенты с поражением, n=47
СОЭ, мм/ч (медиана)*	80 (59;99)
СРБ, мг/л (медиана)*	80 (43;101)
Головная боль:	24 (51%)
Височная (n,%)	20 (43%)
Затылочная (n,%)	5 (11%)
Теменная (n,%)	1 (2%)
Лобная (n,%)	1 (2%)
Орбитальная (n,%)	2 (4%)
Боль в шее	2 (4%)
Боль в верхних конечностях	22 (47%)
Боль в нижних конечностях	11 (23%)
Боль в мелких суставах	13 (28%)
Боль в крупных суставах	7 (15%)
Скованность в суставах	4 (9%)

Продолжение Таблицы 9

Слабость	26 (55%)
Повышение температуры тела $\geq 37,5$	34 (72%)
Потеря массы тела	12 (26%)
Потливость	17 (36%)
Геморрагическая сыпь	3 (6%)
Снижение остроты зрения	5 (11%)
«мушки» перед глазами	4 (9%)
Выпадение полей зрения	3 (6%)
Слепота на один глаз	4 (9%)
Боль в глазных яблоках	4 (9%)
«хромота» нижней челюсти	6 (13%)
Примечание: * данные СРБ известны для 23 пациентов, СОЭ для 20 пациентов.	

Среди 47 пациентов наиболее часто накопление 18F-ФДГ наблюдалось в грудной части аорты (80,9%), брюшной части аорты (70,2%), правой и левой общих сонных артериях (63,8% и 61,7% соответственно), правой и левой подключичных артериях (66,0% и 63,8% соответственно), накопление 18F-ФДГ в брахиоцефальном стволе отмечалось у 21 (44,7%) пациентов, подмышечной артерии справа и слева (40,4%), в восходящей аорте (31,9%), правой общей подвздошной артерии (31,9%), левой общей подвздошной артерии (25,5%), внутренней сонной артерии слева (14,9%) и внутренней сонной артерии справа (12,8%) [13]. Частота поражения различных артерий представлена в Таблице 10.

Поражение паравертебральных участков в местах прикрепления мышц к остистым отросткам шейных, грудных и поясничных позвонков встречалось только у 4 (9%) пациентов, мышечных волокон – у 2 (5%), а энтезиты – у 1 (2%) пациента. Данные изменения были нами интерпретированы как признаки РПМ [13].

Таблица 10 – Частота поражения сосудов по данным ПЭТ/КТ

Пораженный сосуд	Все пациенты (n=47)	Пациенты не получавшие терапию ГКС (n=33)	Пациенты получавшие терапию ГКС (n=14)
Грудная часть аорты	38 (80,9%)	26 (78,8%)	12 (85,7%)
Брюшная часть аорты	33 (70,2%)	23 (69,7%)	10 (71,4%)

Продолжение Таблицы 10

Подключичные артерии	31 (66,0%)	22 (66,7%)	9 (64,3%)
Общие сонные артерии правая и левая	30 (63,8%)	23 (69,7%)	7 (50,0%)
Брахиоцефальный ствол	21 (44,7%)	18 (54,6%)	3 (21,4%)
Подмышечная артерия справа и слева	19 (40,4%)	15 (45,5%)	4 (28,6%)
Восходящая часть аорты	15 (31,9%)	9 (27,3%)	6 (42,9%)
Подвздошные артерии справа и слева	12 (25,5%)	11 (33,3%)	1 (7,1%)
Дуга аорты	12 (25,5%)	7 (21,2%)	5 (35,7%)
Бедренные артерии	10 (21,3%)	9 (27,3%)	1 (7,1%)
Внутренние сонные артерии справа и слева	7 (14,9%)	7 (21,2%)	0

Выполнено разделение по поражениям артерий, выявленных по данным ПЭТ/КТ. В результате двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности были выделены два кластера (Рисунок 10):

Кластер 1. Поражение грудного, брюшного отделов аорты, двустороннее поражение общих сонных, подключичных и подмышечных артерий, общих подвздошных и бедренных артерий – 30 (64%) пациентов, среди них соотношение мужчин и женщин 9:21, а пациентов с диагнозом ГКА и ГКА совместно с РПМ – 17 и 13 человек соответственно [13];

Кластер 2. Поражение преимущественно грудного, в меньшей степени брюшного отделов аорты – 17 (36%) пациентов, соотношение мужчин и женщин – 4:13, диагнозы ГКА и ГКА совместно с РПМ – 4 и 13 человек соответственно [13].

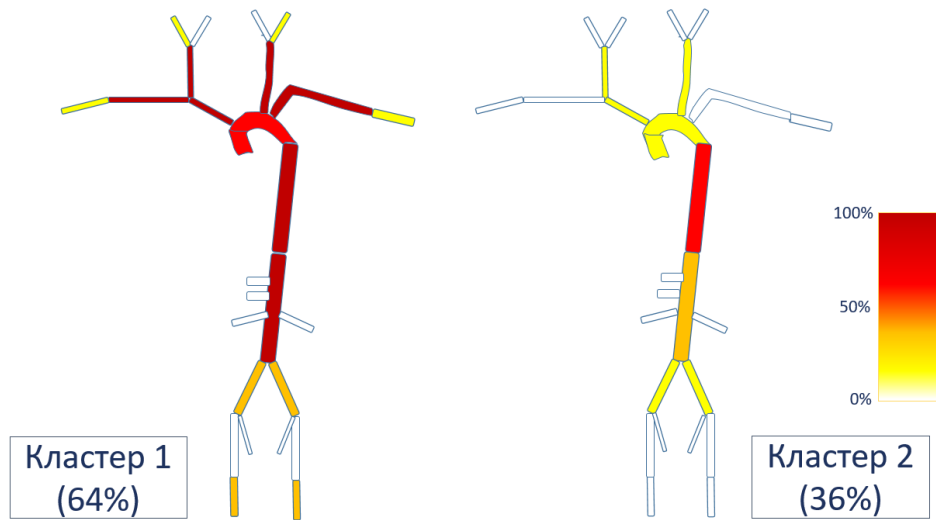


Рисунок 10 – Распространенность поражения артерий по кластерному распределению [13]

Силуэтная мера связности и разделения составила 0,4, что соответствует среднему качеству кластеров [13].

Результаты сравнения полученных кластеров по изучаемым признакам представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Изучаемые признаки для подразделения на кластеры

Пораженная артерия	Первый кластер (n = 30)	Второй кластер (n = 17)	p
Восходящая часть аорты	9 (60,0%)	6 (40,0%)	0,476
Дуга аорты	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0,450
Грудная часть аорты	27 (71,1%)	11 (28,9%)	0,034*
Брюшная часть аорты	25 (75,8%)	8 (24,2%)	0,009*
Брахиоцефальный ствол	17 (81,0%)	4 (19,0%)	0,028*
Общие сонные артерии	26 (86,7%)	4 (13,3%)	$\leq 0,001^*$
Внутренние сонные артерии	7 (100,0%)	0 (0,0)	0,032*
Общие подвздошные артерии	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,098

Продолжение Таблицы 11

Подключичные артерии	28 (90,3%)	3 (9,7%)	$\leq 0,001^*$
Подмышечные артерии	19 (100,0%)	0 (0,0)	$\leq 0,001^*$
Плечевые артерии	5 (100,0%)	0 (0,0)	0,093
Бедренные артерии	10 (100,0%)	0 (0,0)	0,006*
Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

С учетом вышеизложенного представляем клиническое наблюдение с применением ПЭТ/КТ для верификации диагноза.

3.6.1 Клиническое наблюдение

Пациентка 71 года с лета 2021 года отметила возникновение головных болей в затылочной области ранее для нее не свойственных. Принимала обезболивающие без значимого эффекта, АД контролировала. Головные боли регрессировали самостоятельно. С октября 2021 года появились потливость, повышение температуры тела максимально до 37,6 °С, снижение массы тела на 6 кг за 1 месяц. С января 2022 года отметила ухудшение состояния в виде появления болей в проксимальных мышцах обеих рук, ног и шеи – не могла причесать голову из-за невозможности поднять руки, однако к врачам не обращалась [9]. В марте отметила повышение уровня СРБ до 98 мг/л, обратилась к гематологу, где рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ. ПЭТ/КТ от 04.2022 (Рисунок 11): повышенное накопление 18F-ФДГ в стеках магистральных артерий воспалительного характера: грудного и брюшного отделов аорты на всем протяжении (SUV_{max} артерии/ SUV_{max} печени (ИН) = 2.5), БЦС (ИН = 1.6), ПКА с обеих сторон (ИН = 2.4), подмышечных артерий с обеих сторон (ИН = 3.3), проксимальных отделов плечевых артерий с обеих сторон (ИН = 2.5), подвздошных (общих, внутренних, наружных) артерий с обеих сторон (ИН до 2.3), бедренных и подколенных артерий с обеих сторон (ИН до 2.4), в местах прикрепления мышц к остистым отросткам, в параартикулярных мягких тканях плечевых, тазобедренных и коленных суставов, в акромиально-ключичных

и грудино-ключичных сочленениях с обеих сторон [13]. Консультирована ревматологом, диагностирована ревматическая полимиалгия, заподозрен диагноз гигантоклеточного артериита (по данным ПЭТ/КТ), рекомендована терапия метипредом 3 таб/сутки с проведением дообследования. На фоне проводимой терапии отметила значительное улучшение состояния, уменьшение жалоб.



Рисунок 11 – 18F-ФДГ ПЭТ/КТ исследование

Лабораторно от 16.05.2022: СРБ $<0,1$ мг/л (N до 6). Находилась на госпитализации в ревматологическом отделении УКБЗ с 09.06.2022 по 28.06.2022. Лабораторно 06.10.2022 ОАК без особенностей, СОЭ 8 мм/час, СРБ 3.3 г/л. УЗДСС височных артерий и подмышечных артерий от 16.06.2022: УЗ-признаки изменения поверхностных височных артерий и подмышечных артерий по типу ГКА (КИМ 0,4-0,5), симптом ореола верифицирован (Рисунок 12). Установлен диагноз: Гигантоклеточный артериит, смешанный вариант с поражением черепных (височный артериит), экстракраниальных артерий (грудного и брюшного отделов аорты, брахиоцефального ствола, ПКА с обеих сторон, подмышечных артерий с обеих сторон (стеноз левой 45-50%, правой 40-45%), проксимальных отделов плечевых артерий с обеих сторон, подвздошных (общих, внутренних, наружных)

артерий с обеих сторон, бедренных и подколенных артерий с обеих сторон), верифицированный ПЭТ/КТ, УЗДСС, с ревматической полимиалгией, неспецифическими проявлениями (лихорадка), лечение глюкокортикостероидами [3]. В связи с высоким риском побочных эффектов терапии ГКС, к терапии добавлен метотрексат 10 мг/неделю с повышением до 15 мг/нед под наблюдением ревматолога.

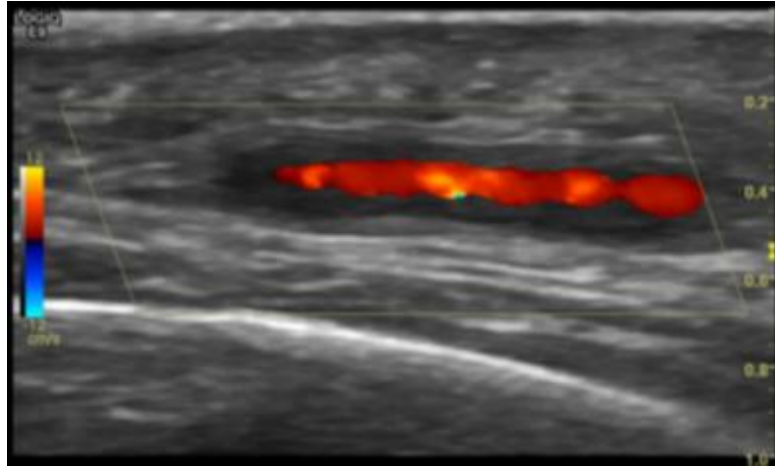


Рисунок 12 – УЗДСС правой височной артерии (симптом ореола)

Определение активности заболевания с помощью ПЭТ/КТ

Повторная оценка накопления ^{18}F [ФДГ] по данным ПЭТ/КТ проводилась у 10 пациентов. Ранее у всех пациентов ($n=10$) по данным ПЭТ/КТ выявлялось поражение внечерепных артерий. На момент проведения исследования 9 (90,0%) пациентов получали ГКС (медиана промежутка времени от назначения ГКС до проведения ПЭТ/КТ составила 12,0 (6,5; 24,0) месяцев). Один пациент не принимал ГКС в связи с ремиссией. На момент выполнения ПЭТ/КТ у 7 пациентов отмечалась клиничко-лабораторная ремиссия, у 2 пациентов сохранялись клинические признаки активности заболевания, у 1 пациента отмечалось повышение СРБ до 10 мг/л [13]. Отсутствие накопления ^{18}F [ФДГ] наблюдалось у трех (30,0%) пациентов в клиничко-лабораторной ремиссии, уменьшение распространенности процесса отмечено у 5 (50,0%) пациентов в клиничко-лабораторной ремиссии и одного пациента (10,0%) с сохранением слабости, у

одного (10,0%) пациента с повышением уровня СРБ и с клинической активностью процесса накопление радиофармпрепарата наблюдалось в прежних артериях, но с уменьшением спектра свечения. Таким образом, проведение ПЭТ/КТ позволило выявить уменьшение активности заболевания у всех пациентов.

По степени накопления ^{18}F [ФДГ] – во всех исследованиях уровень SUV_{max} был значительно снижен по сравнению с первым исследованием: медиана SUV_{max} пораженных артерий при диагностике ГКА составила 6,2 (5,2;7,8), при повторном исследовании 3,0 (1,0;3,8), $p=0,047$, что, вероятно, можно рассматривать в рамках положительной динамики на терапевтическое вмешательство.

По данным корреляционного анализа выявлена прямая зависимость между лабораторным уровнем СРБ и SUV_{max} в грудном отделе на момент диагностики заболевания: чем выше был уровень СРБ, тем выше уровень SUV_{max} – коэффициент корреляции $\rho=0,8$, статистическая значимость выявлена ($p=0,037$). При сравнении СОЭ и степени накопления ^{18}F [ФДГ] статистически значимых данных не получено. При оценке корреляции СРБ/СОЭ и SUV_{max} в грудном отделе в динамике статистически значимых данных не получено.

Клинические фенотипы и локализация поражения

Пациенты, которым выполнялась инструментальная диагностика и выявлены поражения артерий ($n=86$), были распределены по локализации поражения: поражение черепных артерий отмечено у 32 (37,2%) пациентов, внечерепных – 42 (48,8%), а смешанное – 12 (14,0%) (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение пациентов по клиническим фенотипам и поражению артерий, выявленного при неинвазивной диагностике

Клинические фенотипы	Поражение черепных артерий	Поражение внечерепных артерий	Смешанное поражение
Черепной	30 (56,6%)	15 (28,3%)	8 (15,1%)
Конституциональный	1 (5,9%)	14 (82,3%)	2 (11,8%)
Внечерепной	0 (0,0)	6 (100%)	0 (0,0)
РПМ-подобный ГКА	1 (10,0%)	7 (70,0%)	2 (20,0%)

Частота поражения черепных артерий была достоверно выше у пациентов с черепным фенотипом, чем у пациентов с конституциональным фенотипом ($p \leq 0,001$), внечерепным ($p \leq 0,001$) и РПМ-подобным ($p \leq 0,001$). При черепном клиническом фенотипе поражение только черепных артерий отмечено у 56,6% пациентов, а поражение внечерепных артерий – у 43,4% пациентов. При сравнении с черепным фенотипом поражение внечерепных артерий достоверно выше у пациентов с конституциональным ($p \leq 0,001$) и внечерепным ($p \leq 0,001$) фенотипами. Статистически значимой разницы поражения внечерепных артерий у пациентов с конституциональным и внечерепным, конституциональным и РПМ-подобным, внечерепным и РПМ-подобным фенотипами не получено ($p=0,161$, $p=0,461$ и $p=0,073$, соответственно). Смешанное поражение не было достоверно выше у пациентов с черепным фенотипом по сравнению с конституциональным ($p=0,788$), РПМ-подобным ($p=0,653$) и внечерепным ($p=0,186$) фенотипами. При сравнении конституционального и РПМ-подобного, конституционального и внечерепного, внечерепного и РПМ-подобного фенотипов статистически значимой разницы не получено ($p=0,566$, $p=0,259$ и $p=0,152$, соответственно).

Стоит отметить, что у 23 (46,0%) пациентов инструментально выявлено только поражение внечерепных артерий несмотря на клинику поражения черепных артерий. Вероятнее всего это связано с тем, что из группы пациентов с клинически черепным фенотипом и инструментально внечерепным фенотипом только пятерым (10,0%) было выполнено УЗДСС височных артерий до начала терапевтического вмешательства. Двенадцать (52,2%) пациентов выполнили УЗДСС височных артерий спустя ≥ 5 дней после начала терапии, остальным данное исследование не проводилось в связи с отказом пациентов от вмешательства.

Также проводилась оценка воспалительных маркеров в зависимости от поражения артерий (Таблицы 13–14).

Отмечаются статистически значимые различия СОЭ у исследуемых в зависимости от локализации поражения: при поражении внечерепных артерий СОЭ выше, чем при поражении черепных артерий ($p=0,033$). Однако при

проведении поправки Бонферрони на множественные сравнения статистическая значимость не достигнута.

Таблица 13 – Повышение СОЭ в зависимости от поражения

	СОЭ по Вестергрену (мм/ч): Me (Q ₁ ;Q ₃)	p
Поражение черепных артерий (n=26)	52,0 (36,0;67,0)	0,034 p ₁₋₃ =0,558 p ₁₋₂ =0,033 p ₃₋₂ =1,000
Поражение внечерепных артерий (n=22)	63,0 (33,0;90,0)	
Смешанное поражение (n=8)	58,5 (48,5;80,0)	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,017).		

Таблица 14 – Повышение СРБ в зависимости от поражения

	СРБ (мг/л): Me (Q ₁ ;Q ₃)	p
Поражение черепных артерий (n=24)	38,5 (10,8;77,0)	0,064
Поражение внечерепных артерий (n=24)	55,0 (16,0;98,0)	
Смешанное поражение (n=10)	89,0 (54,0;163,0)	

При оценке СРБ не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,064).

3.7 Лечение

Медиана от начала клинической симптоматики заболевания до терапевтического вмешательства составляла 2 (1;6) месяца в основной группе. Препаратом выбора при инициации лечения были ГКС, которые применяли у 160 человек, 8 пациентов отказались от терапии. Проводили терапию преднизолоном, медиана дозы которого составила 30 (20;40) мг. Снижение дозы начинали на 31 (23;61) день проводимой терапии в связи с развитием ремиссии. Снизить дозу ГКС до полной отмены удалось 43 (27,0%) пациентам, продолжительность терапии ГКС в этой подгруппе составила 37 (19,0;61,0) месяцев [9]. Также восьми (5,1%) пациентам с угрозой потери органа зрения проводилась пульс терапия ГКС 750,0

(500,0;1500,0) мг в сутки №3 с переходом на пероральную поддерживающую терапию. Проведена оценка этих же параметров в группе сравнения (Таблица 15).

Таблица 15 – Терапия ГКС у пациентов основной группы и группы сравнения

	ГКА (n=160)	РПМ (n=43)	p
Время до начала терапии, месяц: Me (Q ₁ ;Q ₃)	2 (1;6)	4 (2;7)	0,033*
Доза преднизолона, мг: Me (Q ₁ ;Q ₃)	30 (20;40)	20 (15;20)	≤0,001*
Снижение дозы ПЗ в связи с ремиссией, дни: Me (Q ₁ ;Q ₃)	31 (23;61)	31 (18,5;51,5)	0,477
Количество пациентов, кому удалось завершить терапию ГКС, n (%):Me (Q ₁ ;Q ₃)	43 (26,9%)	13 (30,2%)	0,266
Продолжительность терапией ГКС в подгруппе с отменой, месяц: Me (Q ₁ ;Q ₃)	37 (19;61)	13 (9,5;26,3)	0,005*
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).			

При развитии обострений на фоне снижения терапии ГКС, недостаточной эффективности, развития побочных эффектов, у 71 (42,8%) пациента из основной группы и 10 (23,3%) пациентам из группы сравнения к терапии присоединены базисные противовоспалительные препараты (БПВП). В основной группе наиболее часто назначали БПВП, приведенные в Таблице 16. В группе сравнения всем 10 пациентам назначался метотрексат, медиана начальной дозы составила 17,5 (13,6;20) мг в неделю (p=0,106) [9].

Таблица 16 – Базисные противовоспалительные препараты

Действующее вещество (БПВП)	начальная доза, мг Me (Q ₁ ;Q ₃)	n (%)
Метотрексат	15,0 (7,5;15,0)	49 (31,0)
Гидрохлорохин	400,0 (200,0;400,0)	13 (8,2)
Лефлуномид	20,0 (17,5;20,0)	9 (5,7)
Азатиоприн	100,0 (50,0;150,0)	6 (3,8)
Примечание: *данные известны для 160 пациентов.		

Начальная дозировка метотрексата составила 15,0 (7,5;15,0) мг в неделю с постепенным повышением до 17,5 (15,0;20,0) мг. У 6 человек метотрексат отменен в связи с рецидивом ГКА, у 3 развился лекарственный гепатит, 2 пациента страдали от рецидивирующей герпетической инфекции. У этих пациентов препарат был заменен на лефлуномид у 3 пациентов и гидроксихлорохин у 3 пациентов. Оставшиеся 5 пациентов завершили свое наблюдение непосредственно после отмены метотрексата [9].

При лечении лефлуномидом нежелательные явления (герпетическая инфекция, полинейропатия) развились у 5 из 9 пациентов [9].

При лечении азатиоприном у 2 пациентов развился лекарственный гепатит, у 1 пациента развилась аллергическая реакция в виде сыпи и у 1 пациента отмечена неэффективность проводимой терапии [9].

У 6 пациентов невозможность снижения терапии ГКС и неэффективность/нежелательные явления терапии БПВП потребовали применения генно-инженерных биологических препаратов: инфликсимаб – 2, тоцилизумаб – 2, левилимаб – 2. У всех пациентов достигнута клинико-лабораторная ремиссия [9].

Длительность терапии от количества пораженных артерий по данным ПЭТ/КТ

Пациенты с выявленным поражением артерий по данным ПЭТ/КТ и достигнувшие ремиссии с отменой терапии ГКС были разделены на 2 группы: пациенты, у которых было от 0 до 5 пораженных артерий (n=8) и пациенты с поражением более 5 артерий (n=10). При сравнении этих групп по длительности терапии ГКС не было установлено статистически значимых различий, однако отмечена тенденция (p=0,055). Длительность терапии ГКС среди группы пациентов с поражением более 5 артерий была существенно выше, чем среди группы с поражением до 5 артерий (медианы составляли 17,5 (4;35,0) и 6,0 (2,0;8,0) месяцев, соответственно). Различия длительности терапии ГКС в зависимости от кластеров были статистически не значимыми (p=0,363).

Также эти же группы сравнивались по наличию присоединения базисных противовоспалительных препаратов. Была отмечена тенденция к статистически

значимым различиям ($p=0,081$). Терапия БПВП среди группы пациентов с поражением более 5 артерий назначалась чаще, чем среди группы с поражением до 5 артерий (Таблица 17). Различия в назначении терапии БПВП в зависимости от кластеров были статистически не значимыми ($p=0,221$).

Таблица 17 – Терапия БПВП у пациентов, достигнувших ремиссии, с поражением по данным ПЭТ/КТ

	Поражение по данным ПЭТ/КТ 0-5 артерий (n=8)	Поражение по данным ПЭТ/КТ > 5 артерий (n=10)	p
Терапия БПВП не проводилась	5 (62,5%)	4 (40,0%)	0,081
Терапия БПВП проводилась	3 (37,5%)	6 (60,0%)	

3.8 Прогноз

3.8.1 Безрецидивная выживаемость

Обострения заболевания произошли у 67 (41,9%) пациентов. Всего по одному обострению было у 37 (55,2%) пациентов, два обострения верифицированы у 18 (26,9%) пациентов, 3 обострения у 8 (11,9%) пациентов, 4 и 5 обострений зарегистрировано у 4 (6,0%) пациентов за весь период наблюдения, который составил 21,0 (8,0;51,8) месяц. Продолжительность первой ремиссии составляла 8,0 (3,0;20,5) месяцев, а длительность последней ремиссии равнялась 6,0 (1,0;19,3) месяцев.

Другим исходом, который учитывался при анализе безрецидивной выживаемости, являлась смерть. Всего умерло 12 (7,5%) из 160 пациентов, которым проводилась терапия. Из них у 10 (83,3%) пациентов отмечен исход смерть, двое (16,7%) развили обострение заболевания до летального исхода.

Однолетняя безрецидивная выживаемость составила $54,8\% \pm 4,5$ (95%ДИ: 46,0-63,6), пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $32,8\% \pm 5,0$ (23,0-42,6), а десятилетняя выживаемость равнялась $10,4\% \pm 5,1$ (0,4-20,4) (Рисунок 13).

Медиана срока наступления обострения равнялась 3,0 годам от начала наблюдения (1,0;8,0).

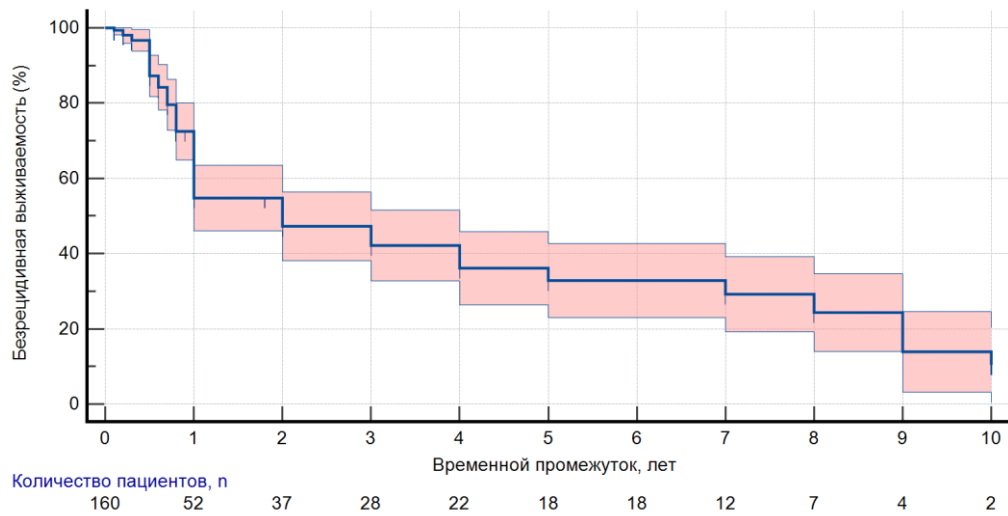


Рисунок 13 – Безрецидивная выживаемость (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|). В анализ не были включены 8 пациентов, которые отказались от проведения терапии

Стоит отметить, что в течение первого года наблюдения обострение возникло у 53 (79,1%) пациентов и значительно сократилось количество пациентов, находящихся под наблюдением.

В группе сравнения обострения заболевания произошли у 20 (43,5%) пациентов. Всего по одному обострению было у 16 (80,0%) пациентов, два обострения верифицированы у 4 (20,0%) пациентов за весь период наблюдения, который составил 24,5 (12,0;36,5) месяца. Продолжительность первой ремиссии составляла 4,0 (1,0;26,) месяца, а длительность последней ремиссии равнялась 2,0 (0,5;12,0) месяцам.

Другим исходом, который учитывался при анализе безрецидивной выживаемости, являлась смерть. Всего умер 1 (2,3%) из 43 пациентов, которым проводилась терапия.

Однолетняя безрецидивная выживаемость составила $67,0\% \pm 7,9$ (51,5-82,5), пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $35,7\% \pm 9,6$ (16,9-54,5), а десятилетняя выживаемость равнялась $26,8\% \pm 10,6$ (6,0-47,6) (Рисунок 14).

Медиана срока наступления обострения равнялась 1,0 году от начала наблюдения (0,2;2,0).

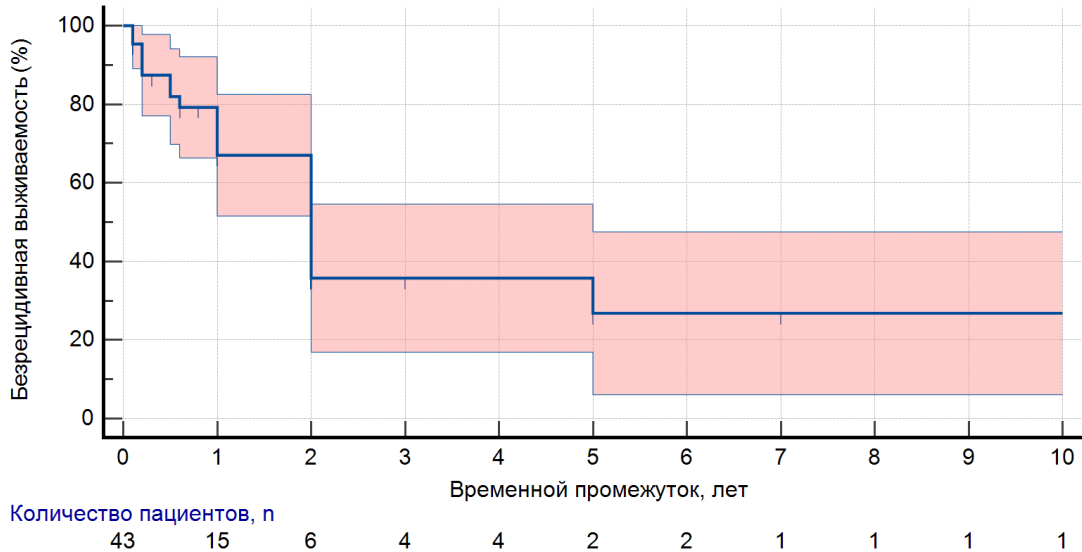


Рисунок 14 – Безрецидивная выживаемость пациентов с изолированным РПМ (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|). В анализ не были включены 3 пациента, которые отказались от проведения терапии

Стоит отметить, что в течение первого года наблюдения обострение возникло у 7 (35,0%) пациентов и значительно сократилось количество пациентов, находящихся под наблюдением.

Посредством критерия log-rank при оценке двух групп, основной и сравнения, статистически значимой разницы в безрецидивной выживаемости не выявлено ($p=0,371$).

Выполнена оценка безрецидивной выживаемости в группах с разным клиническим фенотипом. В группе с черепным фенотипом однолетняя безрецидивная выживаемость составила $54,9\% \pm 4,9$ (45,3-64,5), пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $31,7\% \pm 5,3$ (21,2-42,2), десятилетняя безрецидивная выживаемость составила $8,1\% \pm 5,0$ (0-17,9). Для конституционального фенотипа известна однолетняя безрецидивная выживаемость, которая составила $48,9\% \pm 13,8$ (21,8-76,0). Для внечерепного фенотипа известна только однолетняя безрецидивная выживаемость, которая

составила $66,7\% \pm 27,2$ (13,4-100). Для фенотипа РПМ-подобного ГКА, однолетняя безрецидивная выживаемость составила $66,7\% \pm 19,2$ (29,1-100) (Рисунок 15). При сравнении посредством критерия log-rank статистически значимой разницы между безрецидивной выживаемостью фенотипов выявлено не было ($p=0,838$).

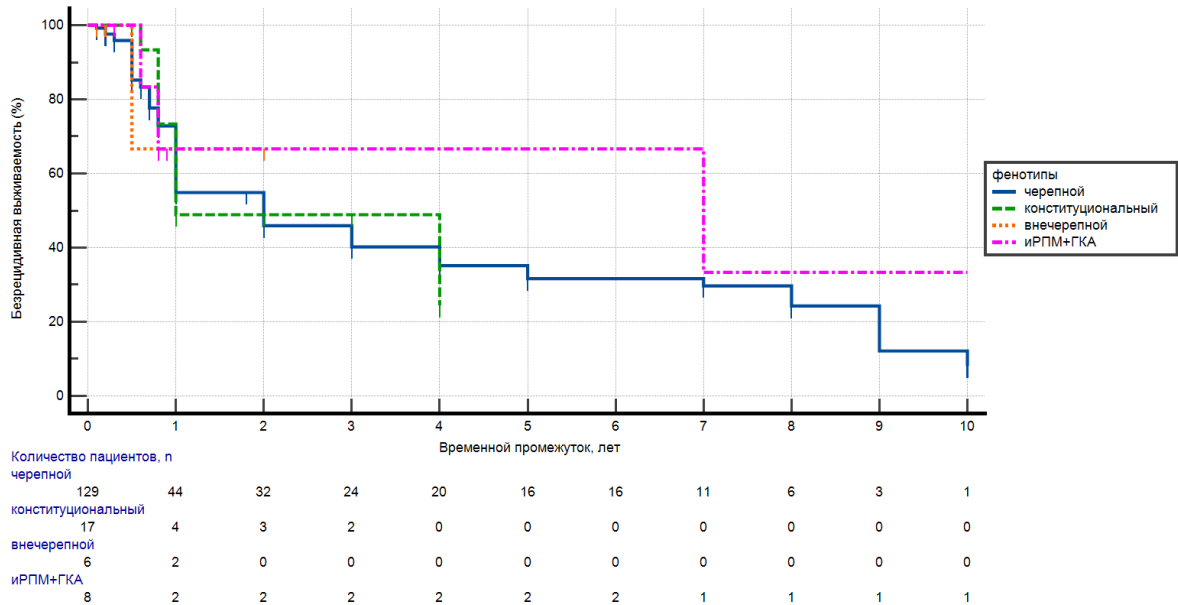


Рисунок 15 – Безрецидивная выживаемость с учетом клинического фенотипа (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

Выполнена оценка безрецидивной выживаемости в группах с поражением до 5 артерий и более 5 артерий по данным ПЭТ/КТ. В группе с поражением до 5 артерий однолетняя и двухлетняя безрецидивная выживаемость составила $76,4\% \pm 15,5$ (46,0-100,0). В группе с поражением свыше 5 артерий однолетняя безрецидивная выживаемость составила $47,7\% \pm 9,7$ (28,7-66,7), а двухлетняя безрецидивная выживаемость составила $28,9\% \pm 9,6\%$ (10,2-47,6) (Рисунок 16). Выявлено, что безрецидивная выживаемость выше в группе с меньшим поражением артерий. При проведении критерия log-rank выявлена статистическая достоверность ($p=0,016$).

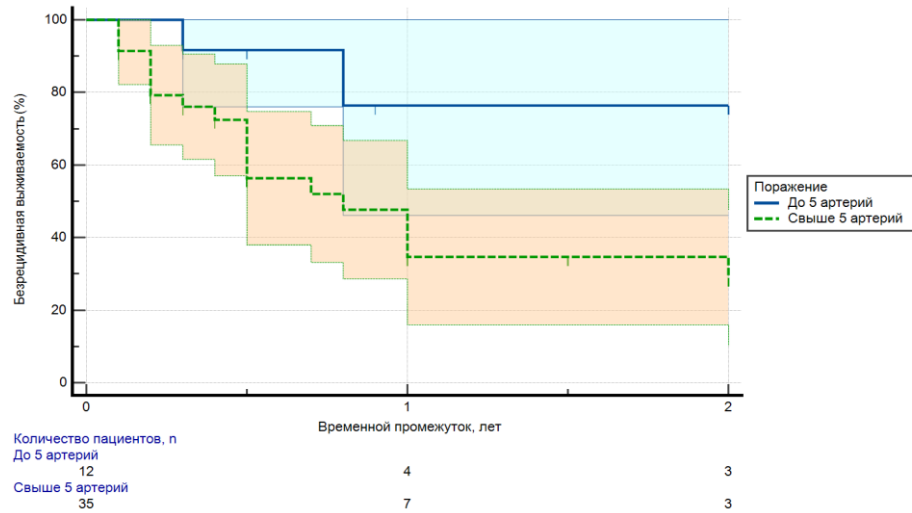


Рисунок 16 – Безрецидивная выживаемость с учетом количества пораженных артерий по данным ПЭТ/КТ (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

Выполнена оценка безрецидивной выживаемости от кластерного поражения, выделенного по данным ПЭТ/КТ. В группе 1 кластера однолетняя безрецидивная выживаемость составила $47,6\% \pm 10,5$ (27,0-68,2), двухлетняя безрецидивная выживаемость равнялась $37,0\% \pm 10,5$ (16,4-47,5). В группе 2 кластера однолетняя безрецидивная выживаемость составила $66,5\% \pm 14,0$ (39,1-93,9), а двухлетняя безрецидивная выживаемость составила $55,5\% \pm 15,5\%$ (25,1-85,9) (Рисунок 17).

Выявлено, что безрецидивная выживаемость выше в группе 2 кластера ($p=0,041$).

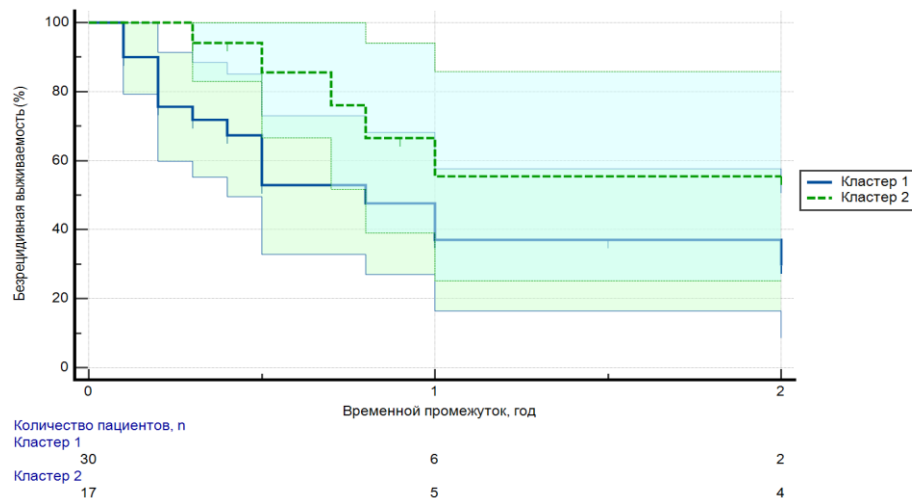


Рисунок 17 – Безрецидивная выживаемость с учетом кластеров по данным $^{18}F[ФДГ]ПЭТ/КТ$ (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

3.8.2 Факторы, ассоциированные с обострением или смертью

При сравнении частоты обострений в зависимости от клинического фенотипа исследуемых (n=160) посредством анализа многопольных таблиц были получены статистически значимые различия (p=0,033). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой обострений среди конституционального фенотипа по сравнению с черепным (p=0,040) и внечерепным фенотипами (p=0,040) (Таблица 18). Посредством бинарной логистической регрессии выявлено, что конституциональный фенотип увеличивает вероятность обострения в 4,5 раза (p=0,007).

Таблица 18 – Частота обострений при различных клинических фенотипах

	Частота обострений, n (%)	p
Черепной (n=129)	54 (41,9)	0,033*
Конституциональный (n=16)	12 (75,0)	p ₁₋₂ = 0,040*
Внечерепной (n=6)	1 (16,7)	p ₂₋₃ = 0,040*
РПМ-подобный ГКА (n=9)	3 (33,3)	p ₂₋₄ = 0,087
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).		

Черепной фенотип увеличивает шансы обострения в 1,5 раза, внечерепной фенотип и фенотип РПМ-подобного ГКА уменьшают шансы обострений в 4,2 и 1,4 раза, однако данные показатели были статистически не значимы, p=0,297, p=0,136 и p=0,668, соответственно (Рисунок 18).

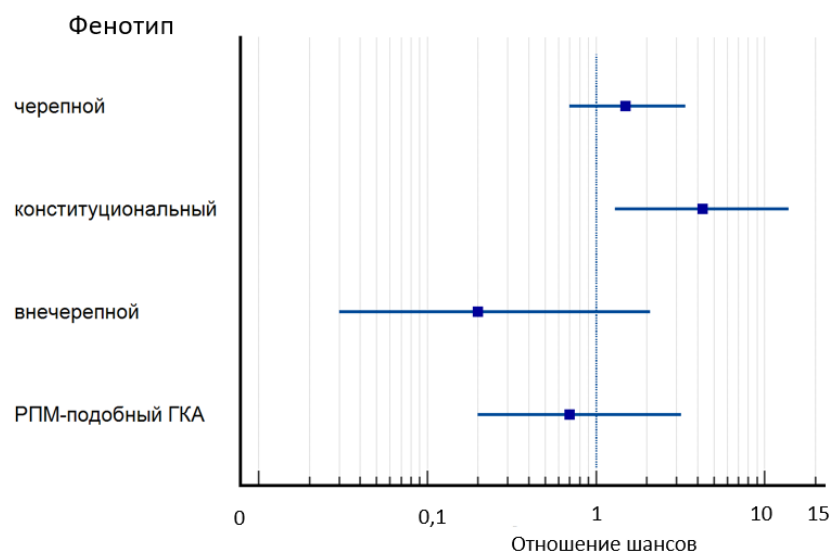


Рисунок 18 – Зависимость обострений от различных клинических фенотипов

При сравнении частоты смертельных исходов в зависимости от клинического фенотипа исследуемых статистически значимые различия получены не были ($p=0,233$).

Всем пациентам, которым проводились инструментальные исследования, проведена оценка влияния поражения того или иного участка сосудистого русла на основной терапевтический фактор – рецидив (Таблица 19), и основной исход заболевания, а именно смерть (Таблица 20).

Таблица 19 – Влияние области поражения на возникновение рецидива (метод логистической регрессии)

Поражение	Наличие рецидива	Отсутствие рецидива	ОШ; 95% ДИ	p
	n (%)	n (%)		
Восходящая часть аорты	10 (58,8)	7 (41,2)	0,40 (0,13-1,28)	0,124
Дуга аорты	9 (56,3)	7 (43,7)	0,46 (0,14-1,48)	0,193
Грудная часть аорты	19 (48,7)	20 (51,3)	0,38 (0,11-1,25)	0,110

Продолжение Таблицы 19

Брюшная часть аорты	17 (51,5)	16 (48,5)	0,37 (0,12-1,11)	0,075
Брахиоцефальный ствол	10 (47,6)	11 (52,4)	0,64 (0,22-1,89)	0,421
Правая и левая ОСА	23 (44,2)	29 (55,8)	0,95 (0,37-2,39)	0,906
Правая и левая ВСА	9 (60,0)	6 (40,0)	0,4 (0,12-1,29)	0,123
Подвздошные артерии	8 (53,3)	7 (46,7)	0,52 (0,16-1,70)	0,279
Правая и левая подключичная артерия	17 (54,8)	14 (45,2)	0,31 (0,11-0,92)	0,035*
Подмышечные артерии	11 (50,0)	11 (50,0)	0,56 (0,21-1,48)	0,240
Височные артерии	16 (36,4)	28 (63,6)	1,75 (0,52-5,89)	0,366
Плечевые артерии	1 (20,0)	4 (80,0)	2,97 (0,31-28,35)	0,345
Бедренные артерии	6 (60,0)	4 (40,0)	0,40 (0,09-1,61)	0,198
Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).				

При проведении анализа для выявления зависимости рецидива от области поражения выявлено, что шансы рецидива при наличии поражения подключичных артерий уменьшаются в 3,3 раза ($p = 0,035$). При оценке других уровней поражения статистически значимых результатов получено не было. Наиболее вероятным объяснением является находка – у пациентов с выявленным поражением подключичных артерий длительнее проводилась терапия ГКС, а также только поражения подключичных артерий не было ни у одного пациента.

Таблица 20 – Влияние участка поражения сосудистого русла на смертельный исход (метод логистической регрессии)

Поражение	Наличие смерти	Отсутствие смерти	ОШ; 95% ДИ	p
	n (%)	n (%)		
Восходящая часть аорты	1 (5,9)	16 (94,1)	0,381 (0,022-6,462)	0,504
Дуга аорты	1 (6,3)	15 (93,7)	2,933 (0,173-49,860)	0,457
Правая ВСА	2 (13,3)	13 (86,7)	0,125 (0,011-1,487)	0,100

Примечание: *в группу сравнения включены пациенты без поражения тех или иных участков сосудистого русла – в таблице указаны только те зоны поражения, где среди пациентов из группы сравнения выявлялся смертельный исход.

Посредством анализа многопольной таблицы сопряженности 3*2 оценена частота возникновения рецидива или смерти в зависимости от количества пораженных артерий, где 1-5 артерий кодировались как 1, поражение 6-10 артерий кодировалось как 2, а поражение 11-15 артерий кодировалось как порядковое число 3. Статистически значимых различий не получено ($p=0,096$).

Произведена оценка шансов возникновения рецидива по кластерам, выделенных среди пациентов, которым проводилось ПЭТ/КТ, частота смерти не анализировалась в связи с одним летальным исходом. Было выявлено, что шансы обострения в первом кластере увеличивались в 2,09 раза (95% ДИ: 0,61-7,14), однако статистической значимости не получено, $p=0,234$. Шансы более длительной ремиссии увеличивались во втором кластере в 1,04 раз (0,99-1,08), однако статистической значимости также не выявлено, $p=0,128$.

Далее в группе с верифицированным поражением артерий по данным ПЭТ/КТ ($n=47$) произведен ROC-анализ для определения взаимосвязи количества пораженных артерий и обострения. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза обострения и количества пораженных артерий, составила $0,676 \pm 0,08$ с 95% ДИ: 0,524-0,805 (Рисунок 19). Полученная модель была

статистически значимой ($p=0,027$). Чувствительность и специфичность составили 90,9% (70,8-98,9) и 44,0% (21,1-61,3), а LR+ и LR- составили 1,52 (1,07-2,14) и 0,23 (0,056-0,93), соответственно, для количества пораженных артерий более 5.

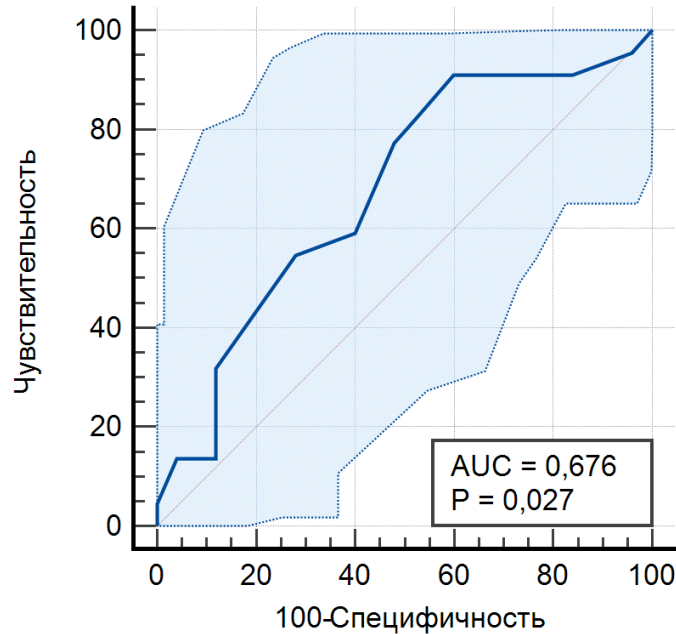


Рисунок 19 – ROC-кривая количества пораженных артерий и возникновения обострения

При логистическом регрессионном однофакторном анализе было показано, что поражение более 5 артерий по данным ПЭТ/КТ было достоверно ассоциировано с обострением (Таблица 21). При построении многофакторной регрессионной модели с поправкой на пол и возраст поражение более 5 артерий также выступало независимым фактором, ассоциированным с обострением. При логистическом регрессионном однофакторном анализе выявлено, что увеличение возраста снижает вероятность обострения в 1,05 раза, однако при построении многофакторной регрессионной модели влияние возраста не было статистически значимым [2].

Таблица 21 – Факторы, ассоциированные с обострением по данным однофакторной и многофакторной (с поправкой на пол и возраст) логистической регрессионной модели [2]

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Мужской пол, n (%)	1,08 (0,52-2,25)	0,845	2,0 (0,62-6,47)	0,247
Возраст, лет	0,95 (0,91-0,99)	0,015*	0,97 (0,91-1,03)	0,365
Конституциональный фенотип, n (%)	4,5 (1,38-14,64)	0,007*	4,19 (1,14-15,45)	0,031*
Поражение более 5 артерий по данным ПЭТ/КТ исходно ¹	3,46 (1,38-8,69)	0,007*	2,91 (1,11-7,65)	0,030*

Примечания: R² = 0,15 (Cox & Snell); 0,21 (Nagelkerke). Информационная способность регрессионной модели составила 73,6%.
 Модель была статистически достоверна (p=0,004).
 *p < 0,05. 1ПЭТ/КТ проведено у 51 пациента.

3.8.3 Летальные исходы

За все время наблюдения умерли 12 (10,2%) пациентов, из них 9 (75%) женщин. Причины смерти включали в себя острый инфаркт миокарда (2), инсульт (2) и рак молочной железы (1) [9]. У 7 больных причина смерти не была установлена (Таблица 22).

Таблица 22 – Причины смерти больных ГКА

Пол	Причина смерти	Возраст на момент смерти, лет	Диагноз	Продолжительность болезни, лет
Ж	Неизвестна	78	ГКА	0
М	Неизвестна	77	ГКА	0
Ж	Неизвестна	79	ГКА+РПМ	1
М	ОИМ	69	ГКА+РПМ	1
Ж	ОНМК	73	ГКА	2
Ж	ОНМК	69	ГКА	3
М	Неизвестна	74	ГКА+РПМ	7
Ж	Рак молочной железы	69	ГКА+РПМ	7

Продолжение Таблицы 22

Ж	Неизвестна	65	ГКА	8
Ж	Неизвестна	84	ГКА+РПМ	9
Ж	Неизвестна	80	ГКА+РПМ	10
Ж	Неизвестна	87	ГКА+РПМ	27

В группе сравнения летальный исход зафиксирован только у одного пациента (2,2%) женского пола. Причиной смерти являлся рак кишечника.

3.8.4 Общая выживаемость

Общая однолетняя выживаемость пациентов с ГКА составила $97,9\% \pm 1,2$ (95%ДИ 95,5-100,0), пятилетняя выживаемость составила $94,4\% \pm 2,3$ (89,9-98,9), а десятилетняя выживаемость составила $73,7\% \pm 8,7$ (56,6-90,8) (Рисунок 20).

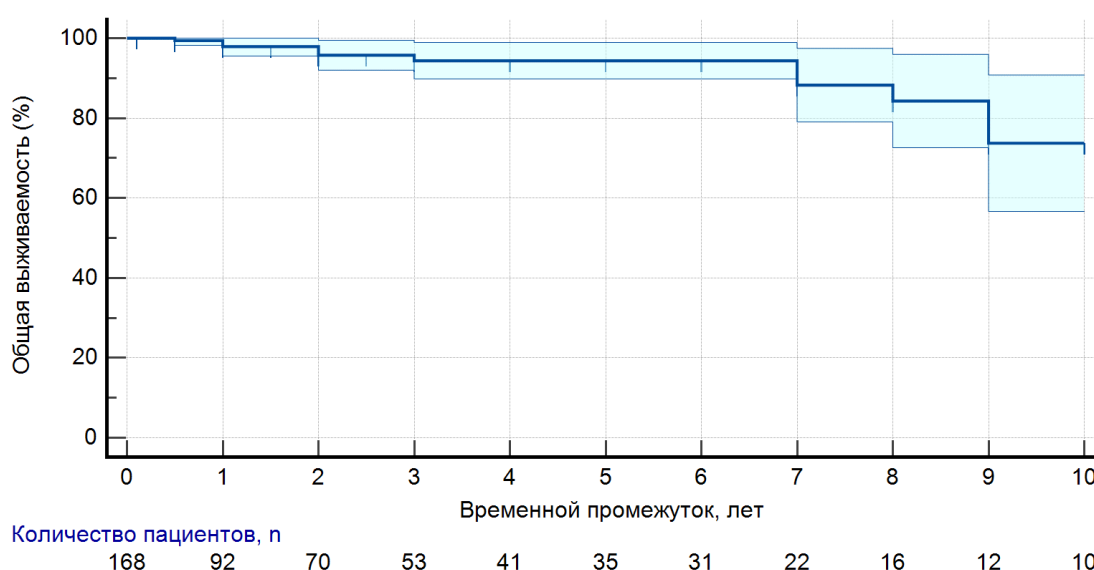


Рисунок 20 – Общая выживаемость (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

Оценена общая однолетняя выживаемость пациентов с изолированной РПМ – она составила 100%, семилетняя выживаемость составила $50,0\% \pm 35,4$ (0-100) (Рисунок 21).

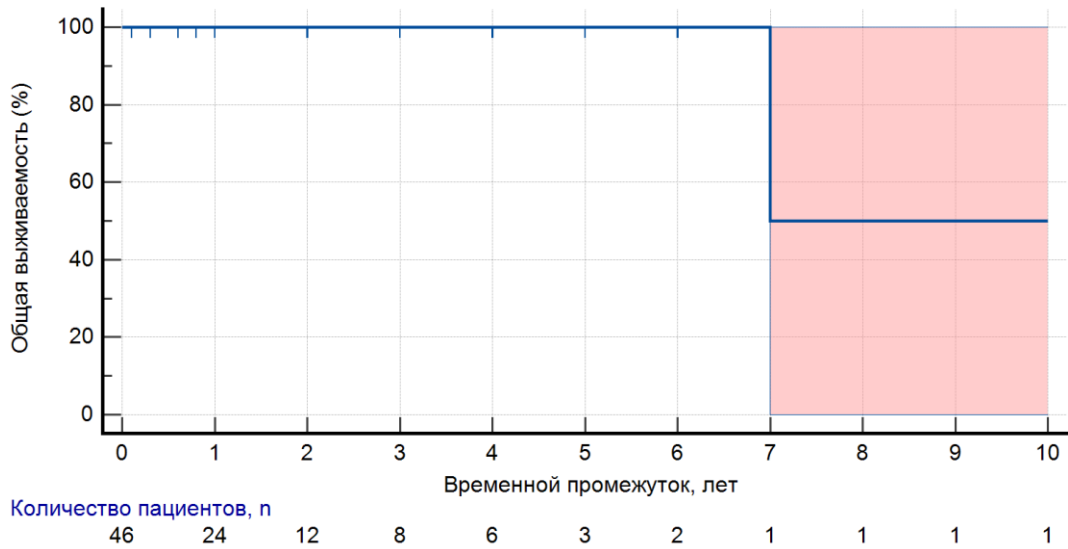


Рисунок 21 – Общая выживаемость пациентов с изолированным РПМ (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

Стоит отметить, что статистически значимой разницы по общей выживаемости между основной группой и группой сравнения не получено, $p=0,626$.

Общая выживаемость также была оценена у пациентов с ГКА в зависимости от пола. У мужчин однолетняя выживаемость составила $97,4\% \pm 2,6$ (92,3-100), пятилетняя выживаемость – $91,3\% \pm 6,4$ (78,8-100,0), десятилетняя выживаемость – $73,0\% \pm 17,1$ (39,5-100). У женщин однолетняя выживаемость равнялась $97,2\% \pm 1,6$ (94,1-100), пятилетняя выживаемость – $95,5\% \pm 2,3$ (91,0-100), десятилетняя выживаемость – $70,6\% \pm 11,4$ (48,3-92,9) (Рисунок 22). При сравнении данных статистически значимых результатов получено не было, $p = 0,557$ [9].

Оценена общая выживаемость в зависимости от клинического фенотипа. С учетом малого количества пациентов во всех фенотипах, кроме черепного, оценивали общую выживаемость черепного фенотипа и других фенотипов, а именно конституционального, внечерепного фенотипов и фенотипа изолированной РПМ.

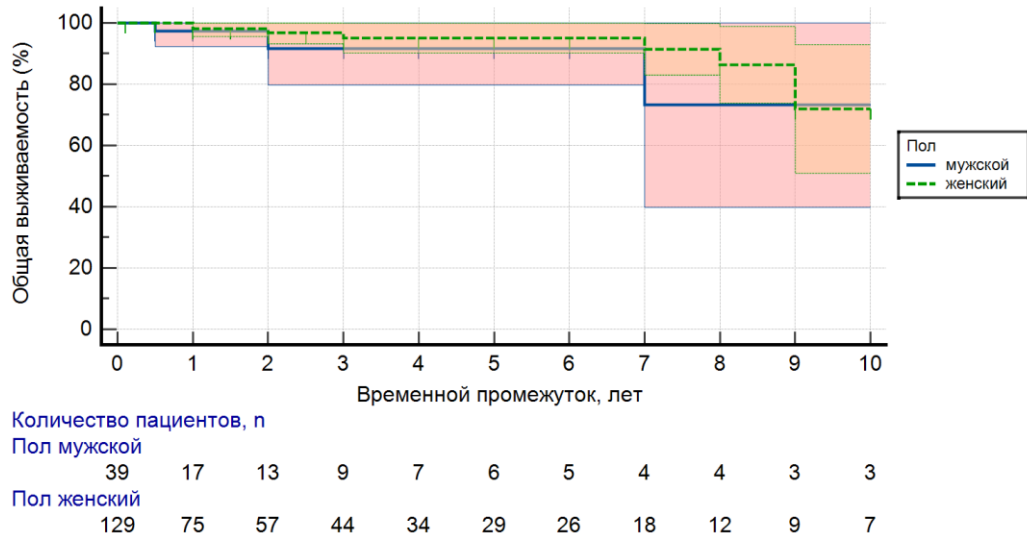


Рисунок 22 – Общая выживаемость с учетом пола (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

У пациентов с черепным фенотипом однолетняя выживаемость составила $97,4\% \pm 1,5$ (94,5-100), пятилетняя выживаемость – $93,2\% \pm 2,8$ (87,8-98,6), десятилетняя выживаемость – $74,3\% \pm 9,0$ (56,6-92,0). У остальных фенотипов оценена только десятилетняя выживаемость – $50,0\% \pm 35,4$ (0-100) (Рисунок 23).

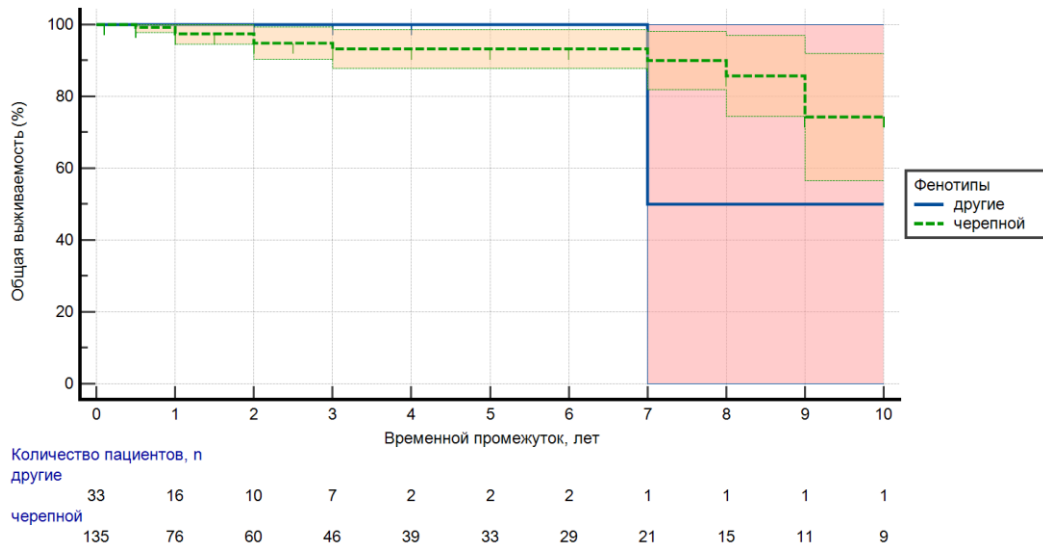


Рисунок 23 – Общая выживаемость с учетом черепного фенотипа (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

При сравнении данных статистически значимых результатов получено не было, $p = 0,741$.

3.9 Классификационные критерии

Были оценены 2 группы пациентов: основная группа из 168 пациентов с ГКА и группа сравнения из 46 пациентов с установленным диагнозом РПМ. Сорок два (19,6%) пациента принимали ГКС на момент установления диагноза. Биопсия височной артерии выполнена только у 10 пациентов (4,7%), из них диагноз морфологически подтвержден у пяти пациентов.

Диагноз ГКА в основной группе подтверждался у 94 (56,0%) пациентов с помощью всех трех наборов критериев, у 54 (32,1%) пациентов с помощью одного или нескольких наборов критериев (Рисунок 24), у 20 (11,9%) пациентов диагноз подтверждался клинико-лабораторными характеристиками. Из группы сравнения только один (2,2%) пациент соответствовал диагнозу ГКА по всем трем наборам критериев. По критериям ACR 1990г. и пересмотренным критериям 2 (4,4%) пациента соответствовали диагнозу ГКА, и 5 (10,9%) пациентов по пересмотренным критериям ACR 2016г.

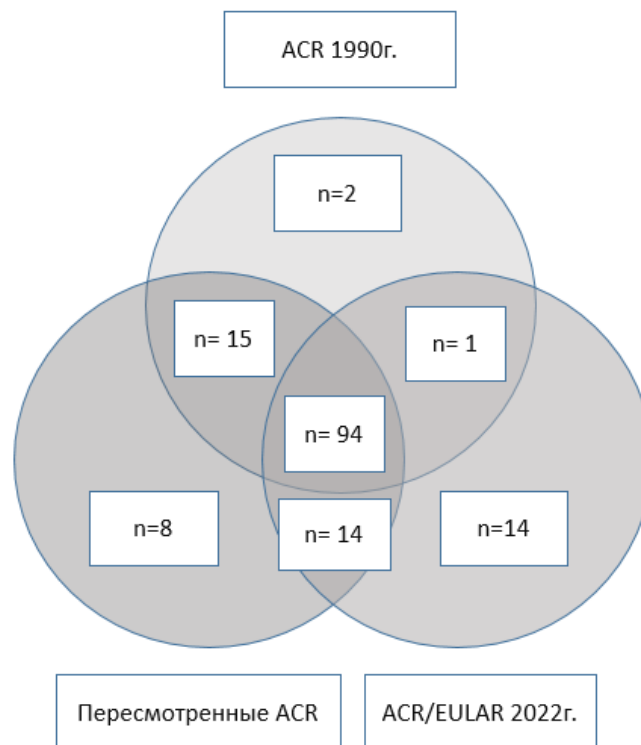


Рисунок 24 – Соответствие диагнозу ГКА по 3 группам критериев в основной группе (указано количество пациентов, n)

Чувствительность и специфичность классификационных критериев

Наибольшая чувствительность выявлена у пересмотренных классификационных критериев ACR от 2016г. – 79,2%, в то время как чувствительность критериев ACR 1990г. и критериев ACR/EULAR 2022г. была ниже и равнялась 66,7% и 73,8%, соответственно. Более высокую специфичность имели критерии ACR 1990г. и ACR/EULAR 2022г. – 93,5% и 97,8 %, соответственно, а специфичность пересмотренных критериев составила 82,6%. Предсказанная ценность положительного результата во всех трех наборах составила свыше 90%, но была выше у критериев ACR/EULAR 2022г. – 99,2%. Предсказанная ценность отрицательного результата была выше для пересмотренных критериев и составила 52,1%, а для критериев ACR/EULAR 2022г. – 50,6. Наибольшее значение приняло отношение правдоподобия положительного результата критериев ACR/EULAR 2022г., которое равно 34,0, у критериев ACR 1990г. и пересмотренных критериев этот показатель намного ниже и составил 10,2 и 4,6, соответственно. Также определена площадь под ROC-кривой – наибольшее значение продемонстрировано у критериев ACR/EULAR 2022г. – 0,860 (Рисунок 25).

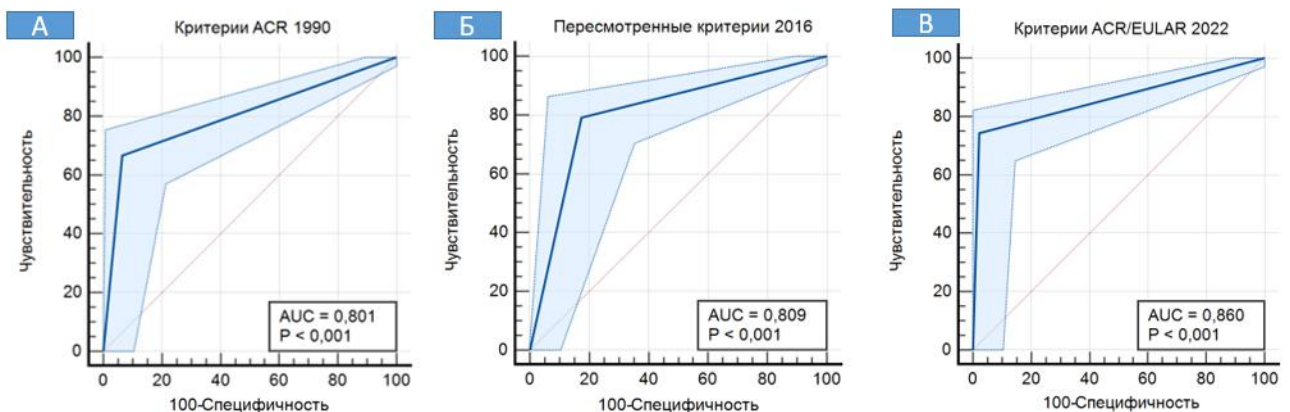


Рисунок 25 – ROC-кривые классификационных критериев при ГКА: А – критериев ACR 1990 года; Б – пересмотренных критериев ACR 2016 года; В – критериев ACR/EULAR 2022 года

Все параметры отражены в Таблице 23.

Таблица 23 – Статистические показатели классификационных критериев

	ACR 1990	rACR 2016	ACR/EULAR 2022
Se, % (95%ДИ)	66,7 (59,0-73,7)	79,2 (72,2-85,0)	73,8 (66,5-80,3)
Sp, % (95% ДИ)	93,5 (82,1-98,6)	82,6 (68,6-92,2)	97,8 (88,5-99,9)
PPV, %	97,4 (92,6-99,1)	94,3 (89,8-96,9)	99,2 (94,7-99,9)
NPV, %	43,4 (38,0-49,1)	52,1 (44,0-60,0)	50,6 (44,2-57,0)
LR+ (95% ДИ)	10,2 (3,4-30,7)	4,6 (2,4-8,6)	34,0 (4,9-236,4)
LR- (95% ДИ)	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,4)
Acc, %	72,4 (65,9-78,3)	79,9 (73,9-85,1)	79,0 (72,9-84,2)
Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,601 (0,475-0,683)	0,618 (0,460-0,722)	0,721 (0,629-0,790)
AUC (95% ДИ) p	0,801 (0,741-0,852) <0,0001	0,809 (0,750-0,859) <0,0001	0,860 (0,806-0,904) <0,0001
Примечание: указан 95% доверительный интервал.			

Таким образом, критерии ACR/EULAR 2022 имели более высокую диагностическую оценку качеств бинарных показателей.

Чувствительность и специфичность классификационных критериев между клиническими фенотипами

Среди 168 пациентов с подтвержденным ГКА было 135 (80,4%) пациентов с черепным ГКА, 6 (3,6%) с ГКА внечерепных сосудов, 17 (10,1%) с конституциональным ГКА и 10 (6,0%) пациентов по клинической картине соответствовавших РПМ, у которых признаки ГКА имелись по данным УЗДСС ВА и/или ПЭТ/КТ. Диагностическая оценка была проведена в трех группах пациентов кроме внечерепного поражения, поскольку при малом количестве пациентов не представляется возможным проведение достоверной статистической работы.

Черепной фенотип

Чувствительность была выше (89,6%) у пересмотренных критериев ACR 2016 года, а критерии ACR 1990 года и критерии ACR/EULAR 2022 года продемонстрировали схожие показатели – 80,0% и 77,0%, соответственно. Специфичность ничем не отличается от данных для всех фенотипов суммарно, так как контрольная группа идентична. Предсказанная ценность положительного

результата также составила свыше 90% для всех наборов критериев. Предсказанная ценность отрицательного результата была выше для пересмотренных критериев и намного – она составила 73,1%, в то время как для критериев ACR/EULAR 2022г. этот показатель равнялся 59,2. Наибольшее значение отношение правдоподобия положительного результата вновь отмечено у критериев ACR/EULAR 2022г., которое составило 35,4 (Таблица 24).

Таблица 24 – Статистические показатели классификационных критериев при черепном фенотипе ГКА

Черепной фенотип ГКА	ACR 1990	rACR	ACR/EULAR 2022
Se, % (95%ДИ)	80,0 (72,3-86,4)	89,6 (83,2-94,2)	77,0 (69,0-83,8)
Sp, % (95% ДИ)	93,5 (82,1-98,6)	82,6 (68,6-92,2)	97,8 (88,5-100,0)
PPV, %	97,3 (92,3-99,1)	93,8 (88,9-96,6)	99,1 (93,7-99,9)
NPV, %	61,4 (53,0-69,2)	73,1 (61,9-81,8)	59,2 (51,5-66,5)
LR+ (95% ДИ)	12,3 (4,1-36,8)	5,2 (2,7-9,7)	35,4 (5,1-246,8)
LR- (95% ДИ)	0,2 (0,2-0,3)	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,2-0,3)
Acc, %	82,4 (77,2-88,5)	87,9 (82,2-92,2)	82,3 (76,0-87,6)
Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,741 (0,617-0,822)	0,729 (0,584-0,831)	0,747 (0,644-0,815)
AUC (95% ДИ) p	0,870 (0,812-0,916) <0,0001	0,865 (0,806-0,911) <0,0001	0,873 (0,816-0,918) <0,0001
Примечание: указан 95% доверительный интервал.			

При оценке площади под ROC-кривой все наборы критериев продемонстрировали высокие статистически значимые показатели (Рисунок 26).

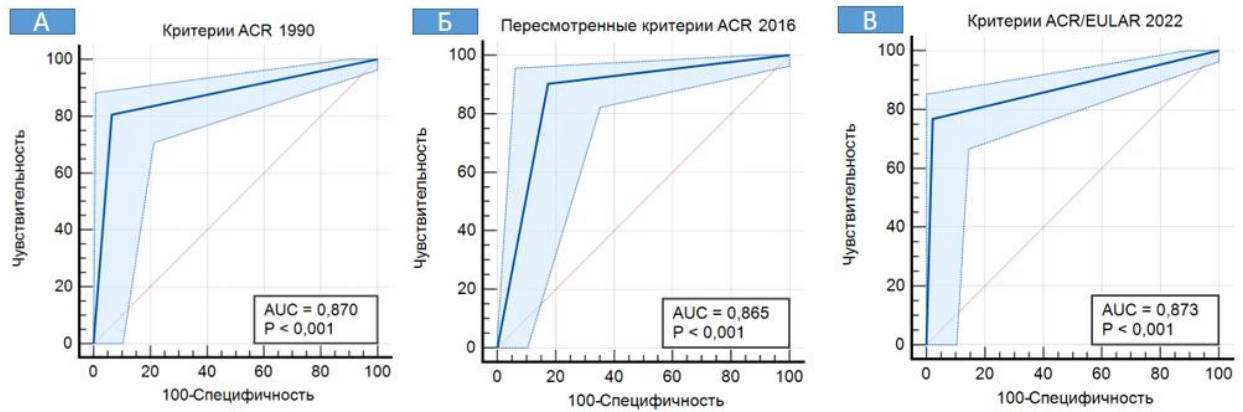


Рисунок 26 – ROC-кривые классификационных критериев при черепном фенотипе ГКА: А – критериев АСR 1990 года; Б – пересмотренных критериев АСR 2016 года; В – критериев АСR/EULAR 2022 года

Конституциональный фенотип

Наибольший показатель чувствительности продемонстрировали критерии АСR/EULAR 2022 года, который составил 70,6%, чувствительность остальных критериев была ниже: для пересмотренных критериев АСR этот показатель равнялся 35,3%, а у критериев АСR 1990 года – 5,9%. Большой показатель предсказанной ценности положительного результата, а также предсказанной ценности отрицательного результата, отношения правдоподобия положительного результата, отношения правдоподобия отрицательного результата, диагностической точности и индекса J Юдена продемонстрировали критерии АСR/EULAR 2022 года (Таблица 25).

Таблица 25 – Статистические показатели классификационных критериев при конституциональном фенотипе ГКА

Конституциональный фенотип ГКА	АСR 1990	rАСR	АСR/EULAR 2022
Se, % (95%ДИ)	5,9 (0,2-28,7)	35,3 (14,2-61,8)	70,6 (44,0-89,7)
Sp, % (95% ДИ)	93,5 (82,1-98,6)	82,6 (68,6-92,2)	97,8 (88,5-100,0)
PPV, %	25,0 (3,6-74,9)	42,9 (23,4-64,9)	92,3 (62,8-98,8)
NPV, %	72,9 (70,0-75,6)	77,6 (70,4-83,4)	90,0 (81,2-95,0)
LR+ (95% ДИ)	1,0 (0,9-1,2)	2,0 (0,8-5,0)	32,5 (4,6-231,2)
LR- (95% ДИ)	1,0 (0,1-8,6)	0,8 (0,5-1,1)	0,3 (0,1-0,6)
Acc, %	69,8 (57,0-80,8)	69,8 (57,0-80,8)	90,5 (80,4-96,4)

Продолжение Таблицы 25

Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,006 (0,0-0,015)	0,179 (0,011-0,430)	0,684 (0,427-0,882)
AUC (95% ДИ)	0,503 (0,374-0,632)	0,590 (0,458-0,712)	0,842 (0,728-0,922)
p	0,927	0,176	<0,0001

Примечание: указан 95% доверительный интервал.

Оценивалась площадь под ROC-кривой. Статистически значимые показатели AUC были получены только у критериев ACR/EULAR 2022 и равнялись 0,842 (Рисунок 27).

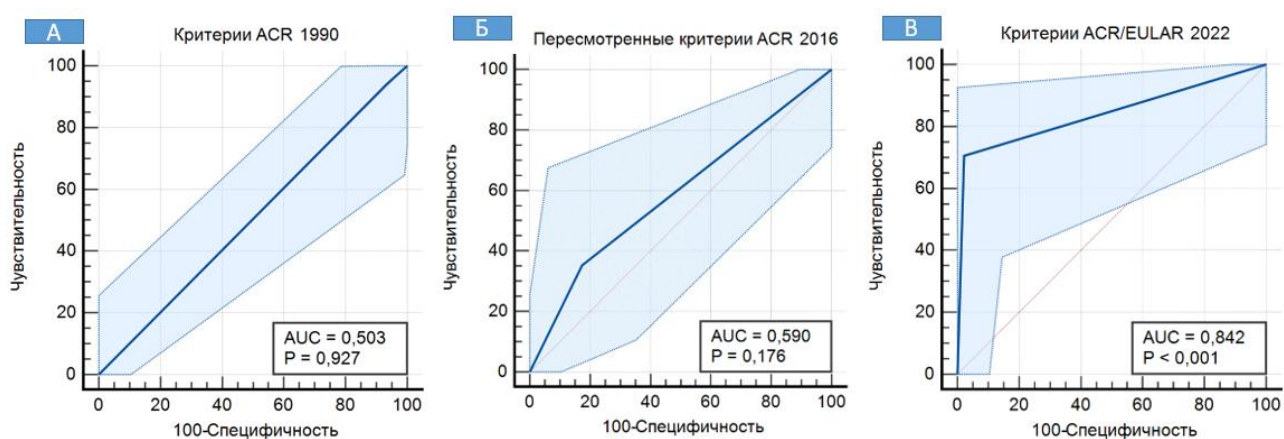


Рисунок 27 – ROC-кривые классификационных критериев при конституциональном фенотипе ГКА: А – критериев АCR 1990 года; Б – пересмотренных критериев АCR 2016 года; В – критериев АCR/EULAR 2022 года

Фенотип РПМ-подобного ГКА

Критерии АCR 1990 и пересмотренные критерии продемонстрировали наименьшую чувствительность, которая равнялась 30,0% и 40,0%, соответственно. Чувствительность критериев АCR/EULAR 2022, хоть и была выше при сравнении с другими наборами критериев, составила всего 60,0%. Показатель предсказанной ценности положительного результата был выше для критериев АCR/EULAR 2022 и равнялся 85,7%, у критериев АCR и пересмотренных критериев этот показатель был ниже – 50,0% и 33,3%, соответственно. Предсказанная ценность отрицательного результата была сравнительно высока для всех трех наборов критериев: 91,8% для критериев АCR/EULAR 2022, 86,0% и 86,4% для критериев

ACR и пересмотренных критериев, соответственно. Отношение правдоподобия положительного результата наибольшее значение показало у критериев ACR/EULAR 2022 – 27,6. Отношение правдоподобия отрицательного результата у всех параметров были неудовлетворительные, но лучший показатель был вновь у критериев ACR/EULAR 2022 – 0,4. Высокие показатели диагностической точности и индекса J Юдена продемонстрировали критерии ACR/EULAR 2022 года (Таблица 26).

Таблица 26 – Статистические показатели классификационных критериев при фенотипе РПМ-подобного ГКА

РПМ-подобный ГКА	ACR 1990	rACR	ACR/EULAR 2022
Se, % (95%ДИ)	30,0 (6,7-65,3)	40,0 (12,2-73,8)	60,0 (26,2-87,9)
Sp, % (95% ДИ)	93,5 (82,1-98,6)	82,6 (68,6-92,2)	97,8 (88,5-100,0)
PPV, %	50,0 (19,1-81,0)	33,3 (15,7-57,3)	85,7 (44,7-97,8)
NPV, %	86,0 (80,3-90,3)	86,4 (79,0-91,4)	91,8 (84,0-96,0)
LR+ (95% ДИ)	4,6 (1,1-19,6)	2,3 (0,9-6,2)	27,6 (3,7-204,7)
LR- (95% ДИ)	0,8 (0,5-1,1)	0,7 (0,4-1,2)	0,4 (0,2-0,9)
Acc, %	82,1 (69,6-91,1)	75,0 (61,6-85,6)	91,1 (80,4-97,0)
Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,235 (0,035-0,557)	0,226 (0,017-0,570)	0,678 (0,335-0,900)
AUC (95% ДИ) p	0,617 (0,478-0,744) 0,135	0,613 (0,473-0,740) 0,191	0,839 (0,717-0,924) <0,0001
Примечание: указан 95% доверительный интервал.			

Оценивалась площадь под ROC-кривой. Статистически значимые показатели AUC были получены только у критериев ACR/EULAR 2022 и равнялись 0,839 (Рисунок 28).

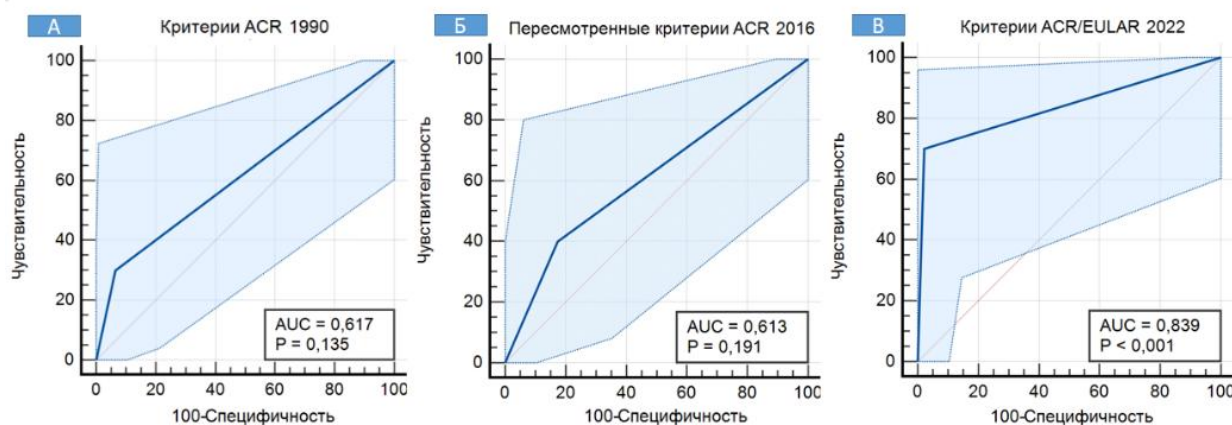


Рисунок 28 – ROC-кривые классификационных критериев при фенотипе ГКА с клинической картиной РПМ, инструментально верифицированным поражением крупных сосудов: А – критериев АСР 1990 года; Б – пересмотренных критериев АСР 2016 года; В – критериев АСР/ЕULAR 2022 года

Сравнение классификационных критериев по клиническим фенотипам

Чувствительность критериев АСР, пересмотренных критериев и критериев АСР/ЕULAR 2022 была выше при черепном фенотипе, нежели при конституциональном фенотипе и фенотипе с клинической картиной РПМ, инструментально ГКА. Специфичность различалась у всех трех наборов критериев при всех трех фенотипах (табл.5,6,7). Отношение правдоподобия положительного результата критериев АСР/ЕULAR 2022 составляет 35,4 при черепном фенотипе, 32,5 при конституциональном фенотипе и 27,6 при фенотипе РПМ-подобного ГКА. Для критериев АСР 1990 этот показатель был значим только при черепном фенотипе: 12,3. У пересмотренных критериев этот показатель был статистически не значим. Определялась площадь под ROC-кривой: при черепном фенотипе показатель превышал 0,8 для всех критериев, а при других двух фенотипах статистически значимые показатели АUC были получены только у критериев АСР/ЕULAR 2022. Все параметры отражены в таблицах 5–7.

Таким образом, при расчете всех наборов критериев диагностическая точность была выше для черепного фенотипа, однако критерии АСР/ЕULAR 2022 демонстрируют хороший результат и для конституционального фенотипа и фенотипа РПМ-подобного ГКА, что может свидетельствовать о пользе включения неинвазивных инструментальных исследований в критерии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Когорта пациентов с ГКА в нашем исследовании, согласно выявленным данным, является самой многочисленной из описанных в отечественной литературе. Демографические характеристики нашей когорты совпадают с данными, полученными в мировых исследованиях: большинство заболевших представляют женщины (77,1%) и средний возраст начала заболевания равняется 73 годам [33, 62, 118, 124, 184]. Также верифицирована высокая частота развития РПМ при ГКА – 56,6% в нашей когорте пациентов. По данным исследований она достигает до 60% случаев [4, 135].

В нашей основной группе пациентов мы обнаружили, что ГКА клинически проявляется как правило головной болью, которая была выявлена у 82% пациентов, нарушение зрения отмечены у 24%, дискомфорт в челюсти при жевании – 23%, а лихорадку отметили 64% пациентов. В зарубежных исследованиях клиническая картина ГКА и частота встречаемости жалоб схожи с нашими данными: внезапно возникшая головная боль отмечена у 80% пациентов, которую до этого пациент не испытывал, нарушение зрения у 30% пациентов, боль в нижней челюсти при жевании, которая приводит к “хромоте”, отмечена также у 30% пациентов, у части пациентов наблюдается хромота конечностей, а также отсутствие пульсации на периферических артериях [9, 98, 104, 197]. Более 50% пациентов также испытывают общие симптомы, включая лихорадку, общую слабость, депрессию, потерю аппетита и снижение веса [180].

В нашем исследовании по клиническим характеристикам было выявлено следующее распределение по 4 фенотипам: черепной (80,4%), конституциональный фенотип (10,1%), внечерепной фенотип и фенотип РПМ-подобного ГКА – 3,6% и 6,0%, соответственно. В 2019 году французские исследователи опубликовали данные 693 пациентов, которых они клинически также подразделили на 4 фенотипа: черепной, который составил 80,0%, фенотип с клинически внечерепными проявлениями (хромота конечностей) с или без черепных проявлений – 9,0%, фенотип воспаления и/или лихорадки неясного

генеза – 9,0%, фенотип ГКА, клинически проявляющийся как ревматическая полимиалгия – 2,0% [205]. Wiberg и соавт. оценивали 116 пациентов и выделяли также 4 фенотипа: черепной – 77%, конституциональный – 19%, внечерепной и РПМ-подобный ГКА – 3% и 1%, соответственно [93]. Данные когорт находятся в схожем диапазоне.

В исследовании выявлено, что такое проявление ГКА, как головная боль, достоверно чаще наблюдалось у пациентов при черепном фенотипе ($p < 0,001$), а повышение температуры было характерно для конституционального фенотипа ($p = 0,004$). Схожие показатели для фенотипов продемонстрированы и у коллег, где головная боль также чаще наблюдалась при черепном фенотипе ($p = 0,003$), однако при конституциональном фенотипе достоверно чаще встречалось снижение массы тела ($p = 0,018$) [236].

Лабораторная диагностика в настоящее время включает основные маркеры воспаления – СОЭ и СРБ [12]. В нашем исследовании производилась оценка корреляции воспалительных маркеров и уровня поражения по данным неинвазивной диагностики. Показано, что СОЭ достоверно выше при поражении внечерепных артерий, чем при поражении только черепных ($p = 0,033$). При оценке СРБ статистически значимых различий не установлено ($p = 0,068$). Схожие данные продемонстрированы у коллег в отношении СОЭ, СРБ и циркулирующих цитокинов [22].

Для верификации диагноза в нашем ретроспективном исследовании использовалось преимущественно 2 метода инструментальной диагностики: УЗДСС, посредством которого визуализировались височные и подмышечные артерии, и ^{18}F [ФДГ]ПЭТ/КТ внечерепных сосудов.

Проведено УЗДСС височных артерий, где чувствительность составила 72,1%, специфичность – 72,2%, а положительный (LR+) и отрицательный тест отношения правдоподобия (LR-) равнялись 2,6 и 0,4. Наши данные согласуются с систематическим обзором и мета-анализом от 2019 года, где описывались чувствительность и специфичность УЗДСС височной артерии. Чувствительность равнялась 78%, а специфичность составила 79% [73]. В исследовании Nielsen и

соавт. чувствительность УЗДСС височных артерий составила 73%, а специфичность 87%. Также оценивались положительный (LR+) и отрицательный тест отношения правдоподобия (LR-), которые равнялись 10,0 и 0,3 соответственно [69]. Высокие показатели специфичности и LR+ вероятнее всего связаны с разницей пациентов в группах – в нашем исследовании группу сравнения составляли исключительно пациенты с РПМ, в то время как в исследовании коллег помимо пациентов с РПМ были включены 9 пациентов с иными заболеваниями. В другом исследовании общая чувствительность и специфичность УЗДСС височных артерий составила 77% и 96%, а LR+ и LR- равнялись 19,0 и 0,2 соответственно [192]. Разница в показателях также вероятно объясняется различиями групп сравнения.

Проводилось ПЭТ/КТ с использованием 18F-фтордезоксиглюкозы, где чувствительность и специфичность этого метода для диагностики ГКА составили 92,2% и 100%, соответственно. В метаанализе 21 исследования, включающего в себя 413 пациентов, было показано, что ПЭТ/КТ точно обнаруживает поражение крупных сосудов в рамках васкулитов. Чувствительность и специфичность составили 90 и 98% соответственно [144]. Другие метаанализы, оценивающие диагностическую точность ПЭТ/КТ, показали схожие результаты – чувствительность и специфичность равнялись 83,9 и 92,4% соответственно [66]. В другом исследовании чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составили 83 и 91% соответственно. При исключении пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию, чувствительность увеличилась до 92%, в то время как специфичность осталась на уровне 91% [77]. Это можно объяснить отчасти способностью ПЭТ/КТ с ФДГ нормализоваться при эффективной терапии.

При сравнении УЗДСС подмышечных артерий и ПЭТ/КТ оказалось, что чувствительность (80,0% и 90,0%) была ниже для метода УЗДСС, нежели для ПЭТ/КТ, специфичность же в обоих методах равнялась 100%. Imfeld и соавт., Rottenburger и соавт. в своих проспективных исследованиях продемонстрировали более низкую чувствительность (57% против 94% и 53% против 94%) и более высокую специфичность (97% против 59% и 94% против 59%) ультразвуковой

диагностики по сравнению с ПЭТ/КТ [17, 18]. Однако Rottenburger и соавт. оценивали только черепные артерии с помощью УЗДСС и ПЭТ/КТ, а Imfeld и соавт. исследовали только внечерепные артерии на ПЭТ/КТ, в то время как с помощью УЗДСС оценивались и черепные, и внечерепные артерии. Nielsen и соавт. оценивали УЗДСС черепных и внечерепных артерий, таких как подмышечные и сонные артерии в сравнении с ПЭТ/КТ как черепных, так и внечерепных артерий. Показано, что УЗДСС подмышечных артерий имеет более низкую чувствительность (73% против 78%) и равную специфичность (100%) по сравнению с ПЭТ/КТ [69]. Также в этом исследовании оценивались положительный (LR+) и отрицательный тест отношения правдоподобия (LR-) – УЗДСС продемонстрировал 25,0 и 0,3, а ПЭТ/КТ LR+ составил бесконечность, LR- – 0,2 [69]. Недавно опубликованы новые рекомендации по визуализации EULAR/ACR на основе мета-анализа. Всего проведен анализ 33 исследований УЗДСС с оценкой как черепных, так и внечерепных артерий, что в общей сложности составило 1981 пациента. Наиболее часто из внечерепных артерий оценивались подмышечные и общие сонные артерии. Чувствительность и специфичность составили 75% (95% ДИ 66% – 83%) и 91% (95% ДИ 86% – 94%), а LR+ и LR- равнялись 8,28 (95% ДИ от 4,98 до 13,74) и 0,27 (95% ДИ от 0,19 до 0,39) соответственно [3]. Объединение оценок всех исследований, черепных и внечерепных артерий, дало более высокую чувствительность и такую же специфичность по сравнению с анализом только черепных артерий, где чувствительность и специфичность равнялись 70% (95% ДИ 59% – 79%) и 91% (95% ДИ 84% – 95%), а LR+ и LR- составили 7,60 (95% ДИ от 4,15 до 13,91) и 0,33 (95% ДИ от 0,23 до 0,47) соответственно [192]. В исследование диагностических параметров ПЭТ/КТ вошли 259 участников. Чувствительность и специфичность метода составили 80% (95% ДИ 70% – 97%) и 91% (95% ДИ 67% – 98%) соответственно, а LR+ составил 14,5 (95% ДИ 2,21 – 94,96), LR- – 0,26 (95% ДИ 0,18 – 0,37) [118]. В нашем исследовании, по сравнению с выше представленными данными, получены схожие результаты для УЗДСС подмышечных артерий – LR- составило 0,2, а ПЭТ/КТ продемонстрировало более значимый результат LR-

который равняется 0,1. Таким образом, доля ложно отрицательных диагнозов относительно истинно отрицательных по ПЭТ/КТ в нашем исследовании была ниже, чем у Nielsen и соавт., а также в мета-анализе. Это вероятно обусловлено уровнем отсечения толщины комплекса интима-медиа: в исследованиях минимальный уровень КИМ равнялся от 1 мм, мы рассматривали КИМ от 0,9 мм в рамках воспалительного процесса при ГКА. Различия с другими исследованиями в результатах чувствительности и специфичности, вероятнее всего, связаны с обследованием посредством УЗДСС не только подмышечных артерий, как в нашем исследовании, но и сонных, височных, затылочных, лобных и позвоночных артерий, которые, в свою очередь, верифицировались в меньшей степени у пациентов группы сравнения в исследованиях коллег.

По данным ПЭТ/КТ, проведенного пациентам исследования, частота воспалительного процесса в аорте и ее ветвях отмечалась у 47 (92,2%) пациентов, а наиболее часто в патологический процесс вовлекалась грудная часть аорты – 80,9%. В зарубежных исследованиях частота воспалительного процесса различается от 22,0% до 85,0% [71, 107, 223, 225]. Наиболее часто отмечалось поражение грудной части аорты в исследовании H. de Boisson и соавт. [20], а В. Нау и соавт. [71] чаще отмечали поражение дуги, восходящего и грудного отделов аорты так же, как и в исследовании J. Molina-Collada и соавт. [168]. В других же исследованиях от 2014 и 2016гг. преобладал захват 18F-ФДГ супрааортальными ветвями над другими сосудами [13, 19, 174]. В исследовании L. Malich и соавт. [83] наиболее часто поражалась восходящая часть аорты – 72,0%, брахиоцефальный ствол – 62,0%, а дуга и нисходящая часть аорты поражались в равном количестве случаев – 60,0%.

В нашей когорте пациентов выявлено 2 инструментальных варианта поражения по данным 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ: вариант диффузного поражения артерий (первый кластер) и второй вариант с преимущественным поражением грудного отдела аорты. В ранее проведенном исследовании американских коллег на когорте из 217 пациентов с ГКА и артериитом Такаясу определяли фенотипы васкулитов крупных сосудов [166]. Всего было выделено 6 фенотипов, из которых при ГКА

превалировали три: у 80 пациентов специфический тип поражения артерий отсутствовал, у 46 наблюдалось диффузное поражение аорты и ее ветвей, а 45 имели преимущественно двустороннее поражение подмышечных и подключичных артерий [13].

Проводятся многочисленные исследования для оценки активности на фоне проводимой терапии при помощи ПЭТ/КТ. В нашем исследовании выявлено достоверное снижение SUVmax в динамике при проведении иммуносупрессивной терапии ($p=0,047$). Ранее опубликовано исследование, где отмечается снижение накопления ^{18}F -ФДГ в стенке аорты менее 2,0 при оценке исследования в динамике через 3 месяца [187]. Blockmans и соавт. изучили 35 пациентов с ГКА. Всем пациентам в этом исследовании была проведена ПЭТ до начала лечения ГКС, а также через 3 и 6 месяцев после окончания терапии. Они также продемонстрировали снижение стандартизированного поглощения ФДГ (SUVmax) через 3 месяца [182]. В тоже время, в работах других авторов изучали в качестве мониторинга сосудистого воспаления отношение SUVmax к фоновой ткани (печень, кровь). В одном из них сообщалось о снижении SUV в артериях среди пациентов с усилением иммуносупрессивной терапии, в то время как у пациентов без изменения медикаментозной терапии наблюдалось стабильное соотношение целевого и фонового уровней (полученное путем нормализации поглощения ФДГ в сосудах и в печени) [57]. Quinn и соавт. оценивали ПЭТ-активность сосудов (PETVAS – 4 сегмента аорты и 11 ветвей артерий; шкала: 0-27) на фоне терапии тоцилизумабом. Было получено, что показатель уменьшался с течением времени. Через шесть месяцев после прекращения лечения у небольшой части пациентов показатель PETVAS увеличился [224]. Ранее коллеги проводили исследование ПЭТ и ПЭТ/КТ у пациентов с ГКА и АТ. При анализе результатов ПЭТ в динамике в процессе терапии у всех пациентов определялось снижение значений SUV, что свидетельствовало об эффективности проводимого лечения [21]. Во всех вышеперечисленных работах отмечено снижение активности заболевания, что согласуется с нашими данными. Таким образом, ПЭТ/КТ позволяет оценить активность заболевания в динамике.

Кроме того, в нашем исследовании мы оценивали соотношение SUV_{max} грудной части аорты с воспалительными маркерами. Выявлена корреляция только с СРБ: $\rho: 0,8, p = 0,037$. В немецком исследовании от 2018 года наблюдали умеренную корреляцию между соотношением SUV аорты и печени и воспалительными маркерами. Была выявлена корреляция с СРБ – $\rho: 0,55, p < 0,01$; корреляция с СОЭ составила $\rho: 0.63, p < 0,01$) [67]. В исследовании Blockmans и соавт. показана статистически значимая корреляция поглощения ¹⁸F-ФДГ с повышением уровня СОЭ ($p=0,04$), но не СРБ ($p=0,07$) [181]. Значимые, но слабые корреляции с С-реактивным белком наблюдались для показателей SUV ($\rho: 0,19, p < 0,01$) в исследовании от 2022 года [57]. В большинстве вышеперечисленных работ отмечена корреляция с СРБ, что согласуется с нашими данными. Выявленная корреляция СРБ вероятнее всего связана с тем, что СРБ является более чувствительным белком острой фазы, в то время как СОЭ является косвенным показателем реакции острой фазы и уровня реактива острой фазы, в частности фибриногена [240]. Важно отметить, что полученные данные следует интерпретировать с осторожностью, так как исследуемые материалы ограничены небольшой выборкой.

В нашей когорте больных всем пациентам была рекомендована терапия ГКС, которая является стандартом лечения во всем мире [26]. Продемонстрировано, что развитие обострений при снижении дозы ГКС встречается у 42% пациентов, что согласуется с данными других исследований, где этот показатель составляет от 34% до 62% [79, 102]. Начальную дозу ГКС в нашем исследовании пациенты принимали в течение 3-6 недель до исчезновения всех симптомов и нормализации воспалительных маркеров, что в исследовании авторов от 2002г. занимает от 2 до 4 недель [171].

В качестве стероид-сберегающего препарата в нашей когорте, как и в других странах, использовался метотрексат [25, 26, 219]. Переключение с метотрексата на другие БПВП связано с развитием НЯ. В частности, 5 (10%) нашим пациентам, потребовалась замена метотрексата из-за развития синдрома цитолиза, рецидивирующей инфекции. В недавно опубликованном исследовании

расстройство пищеварительного тракта, инфекции и одышка были ключевыми НЯ, которые потребовали отмены метотрексата у 9 (18%) пациентов [9, 87].

В нашем исследовании обострения заболевания отмечены у 41,9% пациентов с ГКА, как и в исследовании французских ученых, где обострения заболевания верифицированы у 46,1% пациентов [140]. В нашей когорте больных одно обострение отмечено у 55,2% пациентов, два обострения верифицированы у 26,9% пациентов, что также согласуется с данными французских коллег, где два и более обострений зафиксированы у 21,3% пациентов [9, 140]. За первый год наблюдения количество обострений было максимальным и составило 79,1% всех обострений. Продолжительность первой ремиссии составляла 8,0 (3,0-20,5) месяцев. В исследовании итальянской когорты пациентов [99] всего произошел рецидив заболевания у 70,1%, где одно обострение было у 36,5% пациентов, а два обострения выявлено у 18,4%. В течение первого года наблюдения частота обострений составила 27,3%, а медиана продолжительности первой ремиссии составила 12,0 (6,0-18,0) месяцев. Данные различия наиболее вероятно обусловлены терапевтической тактикой более быстрого снижения ГКС при достижении ремиссии.

Была оценена безрецидивная выживаемость пациентов с ГКА. По полученным данным однолетняя безрецидивная выживаемость составила 54,8%, а пятилетняя безрецидивная выживаемость равнялась 32,8%. В исследовании Dumont A. и соавт. [96], однолетняя безрецидивная выживаемость составила 72,2%, а в исследовании Vautier M. и соавт. [176], пятилетняя безрецидивная выживаемость равнялась 47,0%. Разница в данных показателях, вероятно, обусловлена большим выпадением пациентов на первом году наблюдения, нежели в исследованиях коллег.

Проводилась оценка факторов, которые могут влиять на возникновение рецидива. В иностранных исследованиях показано, что женский пол и возраст моложе 75 лет увеличивают риски рецидива в 1,43 раза [90], а мужской пол снижает риск рецидива [140]. Исследователи связывают это с возможными гормональными различиями и особенностями клинических проявлений ГКА у мужчин и женщин.

В отличие от результатов, полученных другими авторами, ни пол, ни возраст не были непосредственно связаны с возникновением рецидивов. По данным литературы наиболее частым фактором риска для возникновения рецидивов является поражение крупных сосудов (аорты и ее ветвей) [90, 96, 109].

В работе продемонстрированы результаты общей выживаемости нашей когорты пациентов с ГКА. Однолетняя общая выживаемость составила 97,9%, пятилетняя и десятилетняя общая выживаемость равнялись 94,4% и 73,7%. В исследовании Nesher G. и соавт. [198], общая пятилетняя выживаемость составила 70%, в то время как в исследовании Crow и соавт. [101], процент общей пятилетней выживаемости составил всего 35%. В тоже время в исследовании Catanoso M. и соавт. [126], общая пятилетняя выживаемость составила 87,2%, а десятилетняя выживаемость равнялась 63,5%, а в исследовании Garen T. и соавт [151], общая пятилетняя выживаемость была самой высокой среди исследуемых аутоиммунных заболеваний и составила 97%, десятилетняя выживаемость равнялась 81%. Причины этих расхождений неясны и могут быть связаны с различиями в популяциях, периоде исследования и методах исследования.

Мы также сравнили общую выживаемость в зависимости от пола. В нашем исследовании получены схожие показатели как для мужчин, так и для женщин – 10летняя выживаемость равнялась 73,0% у мужчин и 70,6% у женщин, $p=0,557$. В международных исследованиях данные разнятся. В исследовании, проведенном в Швеции, сообщалось, что повышенная смертность затрагивает в основном женщин [122]. В исследовании, проведенном в Финляндии, также отмечалась тенденция к снижению выживаемости среди женщин [124]. В исследовании из Норвегии, напротив, не сообщалось о повышенной смертности при ГКА среди женщин [151]. В систематическом обзоре, выполненном Hill C и соавт. [185], данных за увеличение смертности в зависимости от пола также не выявлено [9].

По полученным нами данным причинами смерти являлись сердечно-сосудистые события, новообразования. В зарубежных исследованиях [109, 126, 151, 153], наиболее частыми причинами смерти также отмечены сердечно-

сосудистые события и новообразования. Данные совпадают с популяционным риском, поскольку пациенты пожилые [53].

Мы ретроспективно оценили соответствие классификационным критериям нашей когорты больных. Показано, что 66,7% пациентов возможно классифицировать как пациентов с ГКА по данным критериев ACR 1990 года, 78,0% – по пересмотренным критериям, а по критериям ACR/EULAR 2022 года этот показатель равнялся 73,2%. В ретроспективном исследовании Andel и соавт. по данным критериев ACR 1990г. 69,0% больных классифицированы как пациенты с ГКА, а по критериям ACR/EULAR 2022г. этот показатель был значимо выше – 97,2%. В данном исследовании из 71 пациента у 69 выявлено сосудистое поражение по данным УЗДСС [236].

Мы проанализировали диагностические параметры классификационных критериев ГКА на 168 пациентах: ACR 1990 года, пересмотренные ACR и критерии ACR/EULAR 2022 года. Продемонстрировано, что чувствительность и специфичность для ACR равнялись 66,7% и 93,5%, соответственно. Для пересмотренных и критериев ACR/EULAR 2022 года чувствительность составила 79,2% и 73,8%, а специфичность равнялась 82,6% и 97,8%, соответственно. Критерии 2022 года продемонстрировали больший LR+, чем критерии 1990 года и пересмотренные критерии – 34,0, 10,2 и 4,6, соответственно. Наибольший AUC зафиксирован у критериев ACR/EULAR 2022 года – 0,860. У пересмотренных и критериев ACR этот показатель составил 0,809 и 0,801. Ранее мы публиковали наши данные на меньшей когорте – всего в исследование были включены 84 пациента [15]. Во всех классификационных критериях значения чувствительности продемонстрировали меньшие показатели: для ACR 1990 года 51,2%, для пересмотренных и критериев ACR/EULAR 2022 года чувствительность имела равный показатель – 71,4%. LR+ для всех критериев имело схожие цифры. Наибольший AUC был также зафиксирован у критериев ACR/EULAR 2022 и в схожем диапазоне – 0,846. У пересмотренных и критериев ACR этот показатель был ниже – 0,770 и 0,723, соответственно. F. Wiberg и соавт. оценивали пересмотренные критерии ACR 2016 г. и критерии ACR 1990 г. [93].

Чувствительность равнялась 72,4% и 93,1%, а специфичность составила 94,0% и 28,4%. Более высокая чувствительность критериев ACR 1990 г. у обследованных пациентов наиболее вероятно связана с тем, что биопсия височной артерии, которая характеризуется высокой специфичностью, но низкой чувствительностью [193], была выполнена в большем объеме случаев, нежели в нашем исследовании – 4%. В исследовании Т. Mansoor и соавт. определяли диагностические параметры классификационных критериев ACR 1990 г. и пересмотренных критериев ACR 2016 г. у 59 пациентов с ГКА, где всем пациентам проводилась биопсия височной артерии [230]. До биопсии AUC составила 0,602 для критериев ACR 1990 г. и 0,693 для пересмотренных критериев, после биопсии – 0,878 и 0,906, соответственно. Разница в данных, вероятно, обусловлена меньшим количеством биопсий височной артерии в нашей выборке. В голландском исследовании 2023 года, включающем 133 пациента, произведена валидация критериев ACR/EULAR 2022 года. Чувствительность критериев составила 98,0%, специфичность 57,5%, AUC 0,960 [94]. Данные различия можно объяснить различиями контрольных групп в исследованиях. В исследовании на 313 пациентов, из них с установленным диагнозом ГКА было 188 пациентов, были оценены диагностические параметры не только новых критериев, но критериев ACR 1990г. [168]. Продемонстрировано, что чувствительность ACR 1990г. и критериев ACR/EULAR 2022г. составила 53,2% и 92,6%, а специфичность – 80,8% и 71,8%, соответственно. AUC равнялась 0,719 и 0,928 для критериев ACR 1990г. и критериев ACR/EULAR 2022г. Классификационные критерии ACR/EULAR 2022 г. были валидированы в клиническом исследовании у 238 пациентов с ГКС и 213 контрольных пациентов [27]. Чувствительность их составила 87,0%, специфичность – 94,8%. Полученные нами результаты по критериям ACR/EULAR 2022 года согласуются с вышепредставленными исследованиями. Они характеризуются большей диагностической точностью и примечательно, что учитываются не только инвазивные методы диагностики, но и неинвазивные методы, такие как УЗДСС и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ, что способствует повышению точности диагностики ГКА.

Оценены классификационные критерии и в рамках клинических фенотипов. Данная тема ограничена единичными зарубежными сообщениями. В доступном исследовании среди 188 пациентов с ГКА оценены диагностические показатели классификационных критериев на 83 (44,0%) пациентах с черепным фенотипом заболевания [168] – чувствительность и специфичность критериев ACR 1990г. составили 61,4% и 80,2%, AUC – 0,764. У критериев ACR/EULAR 2022г. чувствительность равнялась 96,4%, специфичность же 71,8%, AUC 0,962. В нашем исследовании для черепного фенотипа чувствительность критериев ACR 1990г. и ACR/EULAR 2022г. составила 80,0% и 77,0%, а специфичность 93,5% для критериев 1990г. и 97,8% для критериев 2022г. AUC критериев ACR 1990г. и ACR/EULAR 2022г. равнялась 0,870 и 0,873, соответственно. Различия в показателях чувствительности и специфичности могут быть обусловлены разницей контрольных групп, в которые включались пациенты с подозрением на ГКА, а не только пациенты с РПМ, как в нашей работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивная инструментальная диагностика, а именно УЗДСС и 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ, позволяет оптимизировать диагностическую тактику, используемую для выявления гигантоклеточного артериита. УЗДСС и 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ верифицируют локализацию воспалительного процесса, которая может быть шире, чем это демонстрирует клиническая картина. В связи с этим всем пациентам с подозрением на ГКА и РПМ рекомендуется проводить УЗДСС, а пациентам с установленным диагнозом рекомендуется выполнение 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ для уточнения локализации поражения, а также оценки воспалительной активности в динамике.

В литературе обсуждают факторы, влияющие на развитие обострений у пациентов ГКА. Основным из них является поражение аорты и её ветвей. В нашей российской когорте пациентов ГКА одним из факторов риска развития обострений является поражение более 5 артерий, что подчеркивает важность неинвазивной инструментальной диагностики для оценки прогноза.

С включением неинвазивных инструментальных методов диагностики новые классификационные критерии имеют лучшие статистические показатели по сравнению с критериями ACR 1990 г. и пересмотренных критериев ACR от 2016 года, в связи с чем рекомендуется использование критериев ACR/EULAR 2022 года при проведении дальнейших клинических исследований для классификации ГКА.

ВЫВОДЫ

1. ПЭТ/КТ внечерепных артерий обладает большей диагностической информативностью (Se 90%, Sp 100%, AUC 0,950 (95%ДИ 0,744-0,999) для верификации диагноза ГКА по сравнению с УЗДСС подмышечных артерий (Se 80%, Sp 100%, AUC 0,900 (95%ДИ 0,675-0,989)).

2. ПЭТ/КТ подтверждает снижение активности воспалительного процесса при ГКА в процессе лечения иммуносупрессивными препаратами – показатель измеренного SUVmax грудной аорты у пациентов с ГКА достоверно снизился относительно исходного уровня на фоне проводимой терапии ($p=0,047$).

3. Безрецидивная выживаемость зависит от количества пораженных артерий ($p=0,016$), а вероятность обострения была выше у пациентов с поражением более 5 артерий по данным ПЭТ/КТ (ОШ 3,5 (95%ДИ 1,4-,8,7), $p=0,007$) и пациентов с конституциональным клиническим фенотипом (ОШ 4,5 (95%ДИ 1,4-14,6), $p=0,007$).

4. Новые критерии ACR/EULAR 2022 года обладают большей диагностической информативностью (Se 73,8%, Sp 97,8%, AUC 0,860) для классификации ГКА по сравнению с критериями ACR 1990 года (Se 66,7%, Sp 93,5%, AUC 0,801) и пересмотренных критериев ACR от 2016 года (Se 79,2%, Sp 82,6%, AUC 0,809).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. УЗДСС является скрининговым методом, который рекомендуется проводить всем пациентам с подозрением на ГКА и РПМ. Всем пациентам с установленным ГКА рекомендуется проводить ПЭТ/КТ для уточнения локализации поражения, а также оценки воспалительной активности в динамике.

2. Пациенты с поражением более 5 артерий и конституциональным клиническим фенотипом требуют более тщательного наблюдения, так как они составляют группу риска по развитию рецидива на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

3. При проведении клинических исследований для классификации ГКА рекомендуется использование критериев ACR/EULAR 2022 года.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Асс — диагностическая точность

БПВП — базисные противовоспалительные препараты

ГКА — гигантоклеточный артериит

ГКС — глюкокортикостероиды

ДИ — доверительный интервал

КИМ — комплекс интима-медиа

КТА — компьютерная томографная ангиография

МРА — магнитно-резонансная томографная ангиография

МРТ — магнитно-резонансная томография

РПМ — ревматическая полимиалгия

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

УЗДСС — ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов

18F[ФДГ]ПЭТ/КТ — 2-дезоксид-2-18F[фтор-d-глюкоза] (18F[ФДГ]) позитронно-эмиссионная томография в сочетании с низкодозовой компьютерной томографией

ACR — american College of Rheumatology

AUC — area Under Curve (площадь под кривой)

EULAR — european Alliance of Associations for Rheumatology

LR+ — отношение правдоподобия положительного результата

LR- — отношение правдоподобия отрицательного результата

NPV — предсказанная ценность отрицательного результата

PPV — предсказанная ценность положительного результата

ROC — receiver Operating Characteristic

Se — чувствительность

Sp — специфичность

SUV_{max} — максимальное стандартизированное значение поглощения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акулкина, Л. А. Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками: специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Акулкина Лариса Анатольевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2013. – 103 с.
2. Гавришева, С. В. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с инфекцией вирусом гепатита С : специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Гавришева София Владимировна ; ФГАОУ ВО «РУДН». – Москва, 2024. – 183 с.
3. Гигантоклеточный артериит в сочетании с ревматической полимиалгией: клинические проявления, диагностика и лечение / Е. Е. Филатова, Е. В. Чачило, Н. М. Буланов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, № 1. – С. 75-82. – doi: 10.32756/0869-5490-2022-1-75-82.
4. Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики / Н.А. Мухин, А.Д. Мешков, П.И. Новиков [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, № 3. – С. 79-85.
5. Гигантоклеточный артериит: трудности диагностики и методы лечения / А.Д. Мешков, П.И. Новиков, В.В. Фомин [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 48-54.
6. Глазунов, А.В. Продолжительность жизни больных с ревматической полимиалгией и гигантоклеточным артериитом: результаты длительного наблюдения / А.В. Глазунов, Е.В. Жилияев, Ф.А. Толдиева // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 31-32.
7. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра.

РУ: ЛП-007556. – URL: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/c53c60e6-cdce-406f-a608-b14a5d27131b#summary>. – Текст : электронный.

8. Дибров, Д. А. Клинико-иммунологическая характеристика АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита : специальность 3.1.27. «Ревматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дибров Данил Алексеевич ; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». – Москва, 2024. – 166 с.

9. Клинические проявления и прогноз гигантоклеточного артериита: ретроспективное когортное исследование / Е. Е. Филатова, Н. М. Буланов, А. Д. Мешков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61, № 6. – С. 735-743. – doi: 10.47360/1995-4484-2023-735-743.

10. Лечение гигантоклеточного артериита: современные возможности и перспективы стероид-сберегающей терапии / А.Д. Мешков, А.Л. Маслянский, О.Н. Ткачева, В.И. Мазуров // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 1(63). – С. 78-88.

11. Манукова, В. А. Возможности позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ в диагностике и контроле лечения пациентов с гигантоклеточным артериитом и артериитом Такаясу : специальность 14.01.13. «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Манукова Вероника Алексеевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2017. – 140 с.

12. Мешков, А.Д. Оптимизация определения активности и прогноза артериита Хортона : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Мешков Алексей Дмитриевич; [Место защиты: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов"]. – Москва, 2015. – 140 с.

13. Поражение экстракраниальных артерий при гигантоклеточном артериите по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии / Е. Е. Филатова, Н. М. Буланов, А. Д. Мешков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61, № 1. – С. 106-111. – doi: 10.47360/1995-4484-2023-106-111.

14. Системные васкулиты: возможности современной медицинской визуализации: Учебное пособие / Ж. В. Шейх, Н. В. Нуднов, Г. Г. Кармазановский [и др.]. – Москва: Крафт+, 2019. – 172 с. – ISBN 978-5-93675-250-6.
15. Сравнение классификационных критериев гигантоклеточного артериита / Е.Е. Филатова, Н.М. Буланов, О.О. Бородин [и др.] // Клиническая практика. – 2023. – Т. 38, № 3. – С. 44-49.
16. Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6 / Е.Л. Насонов, А.М. Сатыбалдыев, Э.Н. Оттева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2024. – Т. 62, № 4. – С. 348-364.
17. [18F]FDG positron emission tomography and ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis: congruent or complementary imaging methods? / S. Imfeld, M. Aschwanden, C. Rottenburger [et al.] // Rheumatology. – 2020. – Vol. 59, № 4. – P. 772-778.
18. 18F-FDG PET/CT compared with ultrasound and biopsy for detection of vasculitis of the temporal artery branches / C. Rottenburger, N. Mensch, S. Imfeld [et al.] // Swiss Med. Wkly. – 2021. – Vol. 151, № 2324. – P. w20512.
19. 18F-FDG uptake in main arterial branches of patients with large vessel vasculitis: visual and semiquantitative analysis / M. Castellani, M. Vadrucci, L. Florimonte [et al.] // Ann. Nucl. Med. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 409-420.
20. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the risk of subsequent aortic complications in giant-cell arteritis: A multicenter cohort of 130 patients / H. De Boysson, E. Liozon, M. Lambert [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 26. – P. e3851.
21. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in monitoring of therapy effectiveness in large vessel vasculitides / I.P. Aslanidi, M.V. Mattoli, L. Leccisotti, [et al.] // BBCCD. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 380-390.
22. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Large-Vessel Vasculitis During Active and Inactive Disease Stages Is Associated with the Metabolic Profile, but Not the Macrophage-Related Cytokines: A Proof-of-Concept

Study / D.A. Palamidis, G. Kalykakis, D. Benaki [et al.] // *Cells*. – 2024. – Vol. 13, № 22. – P. 1851.

23. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis / P.C. Grayson, S. Alehashemi, A.A. Bagheri [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – Vol. 70, № 3. – P. 439-449.

24. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism / B. Dasgupta, M.A. Cimmino, H.M. Kremers [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 4. – P. 484-492.

25. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / B. Hellmich, A. Agueda, S. Monti [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, № 1. – P. 19-30.

26. 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 Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, № 8. – P. 1349-1365.

27. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis / C. Ponte, P.C. Grayson, J.C. Robson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2022. – Vol. 81, № 12. – P. 1647-1653.

28. A 2-Week Single-Blind, Randomized, 3-Arm Proof of Concept Study of the Effects of Secukinumab (anti-IL17 mAb), Canakinumab (anti-IL-1 β mAb), or Corticosteroids on Initial Disease Activity Scores in Patients with PMR, Followed By an Open-Label Extension to Assess Safety and Effect Duration / E.L. Matteson, B. Dasgupta, W.A. Schmidt [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, Suppl. S10. – P. S391-S392.

29. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis / G.S. Hoffman, M.C. Cid, D.B. Hellmann [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, № 5. – P. 1309-1318.

30. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sirukumab in the Treatment of Giant Cell Arteritis / W.A. Schmidt, B. Dasgupta, R. Luqmani [et al.] // *Rheumatol. Ther.* – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 793-810.

31. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA) / R.F. Spiera, H.J. Mitnick, M. Kupersmith [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 19, № 5. – P. 495-501.
32. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis / C.A. Langford, D. Cuthbertson, S.R. Ytterberg [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69, № 4. – P. 837-845.
33. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients / P. Chevalet, J.H. Barrier, P. Pottier [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 6. – P. 1484-1491.
34. Activation of Arterial Wall Dendritic Cells and Breakdown of Self-tolerance in Giant Cell Arteritis / W. Ma-Krupa, M.S. Jeon, S. Spoerl [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199, № 2. – P. 173-183.
35. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial / R. Seror, G. Baron, E. Hachulla [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 12. – P. 2074-2081.
36. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis / A.D. Mahr, J.A. Jover, R.F. Spiera [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 8. – P. 2789-2797.
37. Alende-Castro, V. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: New evidence for an old test / V. Alende-Castro, M Alonso-Sampedro // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 34. – P. e16816.
38. An immunohistochemical analysis of fibroblasts in giant cell arteritis / S. Parreau, N. Vedrenne, A. Regent [et al.] // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2021. – Vol. 52. – P. 151728.
39. Aortic Aneurysm and Dissection in Patients With Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis From Northwestern Spain: A Population-Based Study / M.A. Gonzalez-Gay, C. Garcia-Porrúa, A. Piñeiro [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2004. – Vol. 83, № 6. – P. 335-341.
40. Assessing Vasculitis in Giant Cell Arteritis by Ultrasound: Results of OMERACT Patient-based Reliability Exercises / V.S. Schäfer, S. Chrysidis, C. Dejaco [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 45, № 9. – P. 1289-1295.

41. Baricitinib for relapsing giant cell arteritis: a prospective open-label 52-week pilot study / M.J. Koster, C.S. Crowson, R.E. Giblon [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2022. – Vol. 81, № 6. – P. 861-867.
42. Baseline clinical predictors of an ultimate giant cell arteritis diagnosis in patients referred to temporal artery biopsy / C. Grossman, I. Barshack, N. Koren-Morag [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35, № 7. – P. 1817-1822.
43. Benson, E.S. Erythrocyte Sedimentation Rates in Older Patients: A Study of 4,341 Cases / E.S. Benson, V.A. Gilbertsen // *Postgrad. Med.* – 1965. – Vol. 38, № 5. – P. A44-A52.
44. Bhatia, A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis / A. Bhatia, P. Ell, J. Edwards // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 7. – P. 1099-1100.
45. Blocking interferon γ reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis / M. Corbera-Bellalta, E. Planas-Rigol, E. Lozano [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 6. – P. 1177-1186.
46. B-mode sonography wall thickness assessment of the temporal and axillary arteries for the diagnosis of giant cell arteritis: a cohort study / M. Czihal, A. Schrötle, K. Baustel [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 35, Suppl. 103 (1). – P. 128-133.
47. Bongartz, T. Large-vessel involvement in giant cell arteritis / T. Bongartz, E.L. Matteson // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 10-17.
48. Bottiger, L.E. Normal erythrocyte sedimentation rate and age / L.E. Bottiger, C.A. Svedberg // *BMJ.* – 1967. – Vol. 2, № 5544. – P. 85-87.
49. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis / S.L. Mackie, C. Dejaco, S. Appenzeller [et al.] // *Rheumatology.* – 2020. – Vol. 59, № 3. – P. e1-e23.
50. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis / B. Dasgupta, F.A. Borg, N. Hassan [et al.] // *Rheumatology.* – 2010. – Vol. 49, № 8. – P. 1594-1597.

51. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica / B. Dasgupta, F.A. Borg, N. Hassan [et al.] // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 49, № 1. – P. 186-190.
52. Calvo-Romero, J. Giant cell arteritis / J. Calvo-Romero // *Postgrad. Med. J.* – 2003. – Vol. 79, № 935. – P. 511-515.
53. Cardiovascular diseases and their associations with lipid parameters and endothelial dysfunction in giant cell arteritis / P. Jud, F. Hafner, A. Meinitzer [et al.] // *RMD Open*. – 2023. – Vol. 9, № 3. – P. e003481.
54. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey / S. Kobayashi, T. Yano, Y. Matsumoto [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2003. – Vol. 49, № 4. – P. 594-598.
55. Clinical Features and Radiological Findings in Large Vessel Vasculitis: Are Takayasu Arteritis and Giant Cell Arteritis 2 Different Diseases or a Single Entity? / S. Furuta, C. Cousins, A. Chaudhry [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 300-308.
56. Clinical manifestations and prognosis of giant cell arteritis: a retrospective cohort study / E. E. Fedorinova, N. M. Bulanov, A. D. Meshkov [et al.] // *Doklady biochemistry and biophysics*. – 2024. – Vol. 517. – P. 250-258. – doi: 10.1134/S1607672924700984.
57. Comparing Semiquantitative and Qualitative Methods of Vascular 18 F-FDG PET Activity Measurement in Large-Vessel Vasculitis / H.R. Dashora, J.S. Rosenblum, K.A. Quin [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2022. – Vol. 63, № 2. – P. 280-286.
58. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis / T.A. Bley, M. Reinhard, C. Hauenstein [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, № 8. – P. 2574-2578.
59. Comparison of magnetic resonance angiography and 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis / K.A. Quinn, M.A. Ahlman, A.A. Malayeri [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77, № 8. – P. 1165-1171.
60. Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against

Rheumatism / C. Dejaco, Y.P. Singh, P. Perel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 10. – P. 1808-1817.

61. Cytokines, growth factors and proteases in medium and large vessel vasculitis / C.M. Weyand, R. Watanabe, H. Zhang [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 206. – P. 33-41.

62. Dagostin, M.A. Giant Cell Arteritis: Current Advances in Pathogenesis and Treatment / M.A. Dagostin, R.M.R. Pereira // *Vascular Biology – Selection of Mechanisms and Clinical Applications* / ed. M. González. – London: IntechOpen, 2020. – P. 1-20.

63. Definition of remission and relapse in polymyalgia rheumatica: data from a literature search compared with a Delphi-based expert consensus / C. Dejaco, C. Duftner, M.A. Cimmino [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 447-453.

64. Dejaco, C. SP0171 EULAR/ACR Guidelines for PMR – The Updated Evidence / C. Dejaco // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 2. – P. 41-42.

65. Dendritic cells co-localize with activated CD4+ T cells in giant cell arteritis / A.D. Wagner, U. Wittkop, A. Prahst [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 185-192.

66. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis: A meta-analysis / Y.H. Lee, S.J. Choi, J.D. Ji, [et al.] // *Z. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 75, № 9. – P. 924-931.

67. Diagnostic accuracy of positron emission tomography for assessment of disease activity in large vessel vasculitis / N. Schramm, J. Ingenhoff, C. Dechant [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 22, № 8. – P. 1371-1377.

68. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Physical Signs, and Laboratory Tests for Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis / K.S.M. van der Geest, M. Sandovici, E. Brouwer [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 10. – P. 1295-1304.

69. Diagnostic accuracy of ultrasound for detecting large-vessel giant cell arteritis using FDG PET/CT as the reference / B.D. Nielsen, T. Hansen, K.K. Keller [et al.] // *Rheumatology.* – 2020. – Vol. 59, № 8. – P. 2062-2073.

70. Diagnostic accuracy of vascular ultrasound in patients with suspected giant cell arteritis (EUREKA): a prospective, multicentre, non-interventional, cohort study / S. Chrysidis, U.M. Døhn, L. Terslev [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2021. – Vol. 3, № 12. – P. e865-e873.
71. Diagnostic performance of 18F-FDG PET-CT for large vessel involvement assessment in patients with suspected giant cell arteritis and negative temporal artery biopsy / B. Hay, D. Mariano-Goulart, A. Bourdon [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 2019. – Vol. 33, № 7. – P. 512-520.
72. Diagnostic Performance of a Temporal Artery Biopsy for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis in Japan-A Single-center Retrospective Cohort Study / H. Oiwa, K. Ichimura, Y. Hosokawa [et al.] // *Intern. Med.* – 2019. – Vol. 58, № 17. – P. 2451-2458.
73. Diagnostic performance of temporal artery ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis of the literature / M. Rinagel, E. Chatelus, S. Jousse-Joulin [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 56-61.
74. Diagnostic value of [18F]FDG-PET/CT in polymyalgia rheumatica: a systematic review and meta-analysis / K.S.M. van der Geest, G. Treglia, A.W. Glaudemans [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2021. – Vol. 48, № 6. – P. 1876-1889.
75. Diagnostic Value of Color Doppler Ultrasonography of Temporal Arteries and Large Vessels in Giant Cell Arteritis: A Consecutive Case Series: US in GCA / A.P. Diamantopoulos, G. Haugeberg, H. Hetland [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 113-119.
76. Diamantopoulos, A.P. Leflunomide as a Corticosteroid-Sparing Agent in Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: A Case Series / A.P. Diamantopoulos, H. Hetland, G. Myklebust // *Biomed Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-3.
77. Different Scoring Methods of FDG PET/CT in Giant Cell Arteritis: Need for Standardization / M.D. Stellingwerff, E. Brouwer, K.J. Lensen [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 37. – P. e1542.
78. Dinkin, M. One giant step for giant cell arteritis: updates in diagnosis and treatment / M. Dinkin, E. Johnson // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2021. – Vol. 23. – P. 1-23.

79. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study / T.A. Kermani, K.J. Warrington, D. Cuthbertson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42, № 7. – P. 1213-1217.
80. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: A prospective followup study / C. Salvarani, F. Cantini, P. Macchioni [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41, № 7. – P. 1221-1226.
81. Distinct Macrophage Subset Mediating Tissue Destruction and Neovascularization in Giant Cell Arteritis: Implication of the YKL-40/Interleukin-13 Receptor $\alpha 2$ Axis / Y. Sleen, W.F. Jiemy, S. Pringle [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, № 12. – P. 2327-2337.
82. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis / P.C. Grayson, K. Maksimowicz-McKinnon, T.M. Clark [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 8. – P. 1329-1334.
83. Distribution patterns of arterial affection and the influence of glucocorticoids on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT in patients with giant cell arteritis / L. Malich, F. Gühne, T. Hoffmann [et al.] // *RMD Open.* – 2022. – Vol. 8, № 2. – P. e002464.
84. Duration of Steroid Therapy and Temporal Artery Biopsy Positivity in Giant Cell Arteritis: A Retrospective Cohort Study / K. Majerovich, M. Junek, N. Khalidi [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2023. – Vol. 50, № 7. – P. 965-966.
85. Effect of Glucocorticoid Treatment on Computed Tomography Angiography Detected Large-Vessel Inflammation in Giant-Cell Arteritis. A Prospective, Longitudinal Study / S. Prieto-González, A. García-Martínez, I. Tavera-Bahillo [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 5. – P. e486.
86. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series / T. Adizie, D. Christidis, C. Dharmapaliah [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 66, № 9. – P. 906-909.
87. Efficacy and tolerance of methotrexate in a real-life monocentric cohort of patients with giant cell arteritis / A. Lavergne, A. Dumont, S. Deshayes [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2023. – Vol. 60. – P. 15219.

88. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study / V. Devauchelle-Pensec, J.M. Berthelot, D. Cornec [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 8. – P. 1506-1510.
89. Elling, P. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection / P. Elling, A. Olsson, H. Elling // *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23, № 1. – P. 112-119.
90. Epidemiology and predictors of relapse in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis / L. Moreel, A. Betrains, G. Molenberghs [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2023. – Vol. 90, № 1. – P. 105494.
91. Epidemiology of giant-cell arteritis in an Arab population: a 22-year study / I.A. Chaudhry, F.A. Shamsi, E. Elzaridi [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91, № 6. – P. 715-718.
92. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice / C. Dejaco, S. Ramiro, C. Duftner [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77, № 5. – P. 636-643.
93. Evaluation of revised classification criteria for giant cell arteritis and its clinical phenotypes / F. Wiberg, N. Naderi, A.J. Mohammad [et al.] // *Rheumatology.* – 2021. – Vol. 61, № 1. – P. 383-387.
94. External validation of the 2022 ACR/EULAR classification criteria in patients with suspected giant cell arteritis in a Dutch fast-track clinic / M. Van Nieuwland, L. van Bon, M. Vermees [et al.] // *RMD Open.* – 2023. – Vol. 9, № 3. – P. e003080.
95. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review / K.D.F. Lensen, A.E. Voskuyl, E.F. Comans [et al.] // *Neth. J. Med.* – 2016. – Vol. 74, № 5. – P. 182-192.
96. Factors Associated with Relapse and Dependence on Glucocorticoids in Giant Cell Arteritis / A. Dumont, J.J. Parienti, C. Delmas [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 108-116.
97. Familial aggregation in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a comprehensive literature review including 4 new families / E. Liozon, B. Ouattara, K.

Rhaiem [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. – Vol. 27, № 1 (Suppl. 52). – P. S89-S94.

98. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study / P. Patil, M. Williams, W.W. Maw [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2015. – Vol. 33, № 2 (Suppl. 89). – P. S103-S106.

99. Flares in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Northern Italy: Characteristics and Predictors in a Long-Term Follow-Up Study / G. Restuccia, L. Boiardi, A. Cavazza [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 19. – P. e3524.

100. Giant Cell Arteritis and Anakinra Trial (GiAnT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02902731. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902731>. – Текст : электронный.

101. Giant Cell Arteritis and Mortality / R.W. Crow, B.J. Katz, J.E.A. Warner [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2009. – Vol. 64A, № 3. – P. 365-369.

102. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities / C. Dejaco, E. Brouwer, J.C. Mason [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. – 2017. – Vol. 13, № 10. – P. 578-592.

103. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study / M.A. Gonzalez-Gay, J.A. Miranda-Filloy, M.J. Lopez-Diaz [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2007. – Vol. 86, № 2. – P. 61-68.

104. Giant cell arteritis restricted to the limb arteries: An overlooked clinical entity / A. Berti, C. Campocharo, G. Cavalli [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 352-35.

105. Giant Cell Arteritis: From Pathogenesis to Therapeutic Management / R. Watanabe, J.J. Goronzy, G. Berry [et al.] // Curr. Treat. Options Rheum. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 126-137.

106. Giant Cell Arteritis: Validity and Reliability of Various Diagnostic Criteria / S.S. Hayreh, P.A. Podhajsky, R. Raman [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 123, № 3. – P. 285-296.

107. Giant-cell arteritis without cranial manifestations: Working diagnosis of a distinct disease pattern / H. De Boysson, M. Lambert, E. Liozon [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 26. – P. e3818.
108. Gilden, D. Varicella zoster virus triggers the immunopathology of giant cell arteritis / D. Gilden, M.A. Nagel // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 376-382.
109. Glucocorticoid discontinuation rate and risk factors for relapses in a contemporary cohort of patients with giant cell arteritis / C. Tsalapaki, A. Lazarini, E. Argyriou [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2024. – Vol. 44, № 4. – P. 603-610.
110. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: Duration and adverse outcomes / A. Proven, S.E. Gabriel, C. Orces [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49, № 5. – P. 703-708.
111. Glucose metabolism controls disease-specific signatures of macrophage effector functions / R. Watanabe, M. Hilhorst, H. Zhang [et al.] // *JCI Insight.* – 2018. – Vol. 3, № 20. – P. e123047.
112. Gran, J.T. The incidence and clinical characteristics of peripheral arthritis in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a prospective study of 231 cases / J.T. Gran // *Rheumatology.* – 2000. – Vol. 39, № 3. – P. 283-287.
113. Harkins, P. Giant cell arteritis: what is new in the preclinical and early clinical development pipeline? / P. Harkins, R. Conway // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2022. – Vol. 31, № 9. – P. 921-932.
114. Harrison, M. Abnormal laboratory results: Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein / M. Harrison // *Aust. Prescr.* – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 93-94.
115. Horton, B. An undescribed form of arteritis of temporal vessels / B. Horton // *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* – 1932. – Vol. 7. – P. 700-701.
116. How to assess high erythrocyte sedimentation rate (ESR) in elderly? / M. Cankurtaran, Z. Ulger, M. Halil [et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2010. – Vol. 50, № 3. – P. 323-326.
117. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: analysis with quantitative real

time polymerase chain reaction / R. Alvarez-Lafuente, B. Fernandez-Gutierrez, J.A. Jover [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 780-782.

118. 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. 9, № 3. – P. e003379.

119. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis / D. Camellino, M.A. Cimmino // *Rheumatology.* – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 77-86.

120. Imatinib mesylate inhibits in vitro and ex vivo biological responses related to vascular occlusion in giant cell arteritis / E. Lozano, M. Segarra, A. García-Martínez [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, № 11. – P. 1581-1588.

121. Imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors in sera from patients with large-vessel vasculitis / L. Pulsatelli, L. Boiardi, E. Assirelli [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 38, Suppl. 124 (2). – P. 23-30.

122. Incidence and mortality rates of biopsy-proven giant cell arteritis in southern Sweden / A. J. Mohammad, J.Å. Nilsson, L.T.H. Jacobsson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 6. – P. 993-997.

123. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: A population-based study over 50 years / D.M. Nuenninghoff, G.G. Hunder, T.J.H. Christianson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48, № 12. – P. 3522-3531.

124. Incidence and survival rate in cases of biopsy-proven temporal arteritis / S. Rajala, J.E. Ahvenainen, K.J. Mattila [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 22, № 6. – P. 289-291.

125. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study / J. Schmidt, A. Smail, B. Roche [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 1477-1482.

126. Incidence, prevalence, and survival of biopsy-proven giant cell arteritis in Northern Italy during a 26-year period / M. Catanoso, P. Macchioni, L. Boiardi [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2017. – Vol. 69, № 3. – P. 430-438.
127. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden / A. Uddhammar, A.L. Eriksson, L. Nyström [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29, № 4. – P. 737-742.
128. Infliximab for Maintenance of Glucocorticosteroid-Induced Remission of Giant Cell Arteritis: A Randomized Trial / G.S. Hoffman, M.C. Cid, K.E. Rendt-Zagar [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, № 9. – P. 621-630.
129. Infliximab plus Prednisone or Placebo plus Prednisone for the Initial Treatment of Polymyalgia Rheumatica: A Randomized Trial / C. Salvarani, P.L. Macchioni, C. Manzini [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, № 9. – P. 631-639.
130. Influence of Traditional Risk Factors of Atherosclerosis in the Development of Severe Ischemic Complications in Giant Cell Arteritis / M.A. Gonzalez-Gay, A. Piñeiro, A. Gomez-Gigirey [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2004. – Vol. 83, № 6. – P. 342-347.
131. Inhibition of JAK-STAT Signaling Suppresses Pathogenic Immune Responses in Medium and Large Vessel Vasculitis / H. Zhang, R. Watanabe, G.J. Berry [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 18. – P. 1934-1948.
132. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis / K.-H. Ly, J. Stirnemann, E. Liozon [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2014. – Vol. 81, № 1. – P. 76-78.
133. Interspinous bursitis is common in polymyalgia rheumatica, but is not associated with spinal pain / D. Camellino, F. Paparo, S. Morbelli [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 6. – P. 492.
134. Jennette, J. C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides / J. C. Jennette // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2013. – Vol. 17. – P. 603-606.
135. Kermani, T.A. Polymyalgia rheumatica / T.A. Kermani, K.J. Warrington // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381, № 9860. – P. 63-72.

136. Koster, M.J. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management / M.J. Koster, E.L. Matteson, K.J. Warrington // *Rheumatology*. – 2018. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. ii32-ii42.
137. Kreiner, F. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: a randomized controlled trial / F. Kreiner, H. Galbo // *Arthritis Res. Ther.* – 2010. – Vol. 12, № 5. – P. R176.
138. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study / F. Muratore, T.A. Kermani, C.S. Crowson [et al.] // *Rheumatology*. – 2015. – Vol. 54, № 3. – P. 463-470.
139. Large-vessel involvement in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica / F. Muratore, G. Pazzola, N. Pipitone [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 32, № 3 (Suppl. 82). – P. S106-S111.
140. Large-vessel involvement is predictive of multiple relapses in giant cell arteritis / D. De Mornac, O. Espitia, A. Néel [et al.] // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1759.
141. Lie, J.T. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes / J.T. Lie // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33, № 8. – P. 1074-1087.
142. Long-Term Efficacy and Safety of Leflunomide in Large-Vessel Giant Cell Arteritis: A Single-Center, 10-Year Experience / A. Tomelleri, F. Coath, A. Sebastian [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. e297-e300.
143. Magnetic resonance imaging compared to ultrasonography in giant cell arteritis: a cross-sectional study / A. Yip, E.T. Jernberg, M. Bardi [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 247.
144. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis / M. Soussan, P. Nicolas, C. Schramm [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 14. – P. e622.
145. Martinez-Taboada, V.M. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects / V.M. Martinez-Taboada, V. Rodríguez-Valverde // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 67, № 5. – P. 625-630.
146. Michailidou, D. Role of Neutrophils in Systemic Vasculitides / D. Michailidou, T. Mustelin, C. Lood // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 619705.

147. Miller, A. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate / A. Miller, M. Green, D. Robinson // *BMJ*. – 1983. – Vol. 286, № 6361. – P. 266.
148. Milman, N. Tocilizumab increased sustained glucocorticoid-free remission from giant cell arteritis / N. Milman // *Ann. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 167, № 12. – P. JC63.
149. MMP (Matrix Metalloprotease)-9-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis / R. Watanabe, T. Maeda, H. Zhang [et al.] // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 123, № 6. – P. 700-715.
150. Mohamed, M.S. Predictive clinical and laboratory factors in the diagnosis of temporal arteritis / M.S. Mohamed, T. Bates // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2002. – Vol. 84, № 1. – P. 7-9.
151. 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. 58, № 2. – P. 313-320.
152. Mortality in patients with biopsy-proven giant cell arteritis: a south australian population-based study / J. Ninan, A.M. Nguyen, A. Cole [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, № 10. – P. 2215-2217.
153. Mortality in patients with giant cell arteritis / B. Baslund, M. Helleberg, M. Faurshou [et al.] // *Rheumatology*. – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 139-143.
154. MRI displays involvement of the temporalis muscle and the deep temporal artery in patients with giant cell arteritis / S. Veldhoen, T. Klink, J. Geiger [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24, № 11. – P. 2971-2979.
155. Neural network and logistic regression diagnostic prediction models for giant cell arteritis: development and validation / E.B. Ing, N.R. Miller, A. Nguyen [et al.] // *Ophthalmol. Ther.* – 2019. – Vol. 13. – P. 421-430.
156. New developments in giant cell arteritis / L. Frohman, A.B.C. Wong, K. Matheos [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 61, № 4. – P. 400-421.
157. No Evidence of Varicella-Zoster Virus Infection in Temporal Artery Biopsies of Anterior Ischemic Optic Neuropathy Patients With and Without Giant Cell Arteritis / R.M. Verdijk, W.J.D. Ouwendijk, R.W.A.M. Kuijpers [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 223, № 1. – P. 109-112.

158. Nordborg, E. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment / E. Nordborg // *Rheumatology*. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 413-421.
159. Novel Angiographic Scores for evaluation of Large Vessel Vasculitis / E. Tombetti, C. Godi, A. Ambrosi [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 15979.
160. Novel ultrasonographic Halo Score for giant cell arteritis: assessment of diagnostic accuracy and association with ocular ischaemia / K.S.M. van der Geest, F. Borg, A. Kayani [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, № 3. – P. 393-399.
161. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study / E. Feist, S. Fatenejad, S. Grishin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2022. – Vol. 81, № 4. – P. 469-479.
162. Olopade, C.O. Giant Cell Arteritis Manifesting as Chronic Cough and Fever of Unknown Origin / C.O. Olopade, M. Sekosan, D.E. Schraufnagel // *Mayo Clin. Proc.* – 1997. – Vol. 72, № 11. – P. 1048-1050.
163. OMERACT definition and reliability assessment of chronic ultrasound lesions of the axillary artery in giant cell arteritis / V.S. Schäfer, S. Chrysidis, W.A. Schmidt [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2021. – Vol. 51, № 4. – P. 951-956.
164. Ophthalmic presentation of giant cell arteritis in African-Americans / S.T. Garrity, M. Pistilli, M.S. Vaphiades [et al.] // *Eye*. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 113-118.
165. 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 Res.* – 2020. – Vol. 72, № 9. – P. 1296-1304.
166. Patterns of Arterial Disease in Takayasu Arteritis and Giant Cell Arteritis / K.B. Gibbons, C. Ponte, S. Carette [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2020. – Vol. 72, № 11. – P. 1615-1624.
167. Performance characteristics and predictors of temporal artery ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis in routine clinical practice in a prospective cohort / R.

Conway, L. O'Neill, G.M. McCarthy [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 37, Suppl. 117 (2). – P. 72-78.

168. Performance of the 2022 ACR/EULAR giant cell arteritis classification criteria for diagnosis in patients with suspected giant cell arteritis in routine clinical care / J. Molina-Collada, I. Castrejón, I. Monjo [et al.] // *RMD Open.* – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. e002970.

169. Performance of the new 2022 ACR/EULAR classification criteria for giant cell arteritis in clinical practice in relation to its clinical phenotypes / J. Narváez, P. Estrada, P. Vidal-Montal [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2023. – Vol. 22, № 10. – P. 103413.

170. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review / F. Buttgereit, C. Dejaco, E. L. Matteson [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 22. – P. 2442-2458.

171. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis / C. Salvarani, D. Gozzoli, L. Werlen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 4. – P. 261-271.

172. Polymyalgia rheumatica: An updated review / S.B. Mahmood, A. Sharma, C. Turesson [et al.] // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2020. – Vol. 87, № 9. – P. 549-556.

173. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study / D. Lariviere, K. Benali, B. Coustet [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, № 30. – P. e4146.

174. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study / S. Prieto-González, M. Depetris, A. García-Martínez [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 7. – P. 1388-1392.

175. Prevalence of a Normal C-Reactive Protein with an Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis / M. Parikh, N.R. Miller, A.G. Lee [et al.] // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 113, № 10. – P. 1842-1845.

176. Prognosis of large vessel involvement in large vessel vasculitis / M. Vautier, A. Dupont, H. de Boysson [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2020. – Vol. 108. – P. 102419.

177. Rate of comorbidities in giant cell arteritis: a population-based study / A. J. Mohammad, M. Englund, C. Turesson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 84-90.

178.Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis / M. Samson, M. Corbera-Bellalta, S. Audia [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2017. – Vol. 16, № 8. – P. 833-844.

179.Recognition of tissue residing antigen by T cells in vasculitic lesions of giant cell arteritis / V. Martinez-Taboada, N.N.H. Hunder, G.G. Hunder [et al.] // *J. Mol. Med.* – 1996. – Vol. 74, № 11. – P. 695-703.

180.Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients / M. A. Alba, A. García-Martínez, S. Prieto-González [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2014. – Vol. 93, № 5. – P. 194-201.

181.Repetitive 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients / D. Blockmans, L. Ceuninck, S. Vanderschueren [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 55, № 1. – P. 131-137.

182.Repetitive18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients / D. Blockmans, J.S. Rosenblum, C.A. Rimland [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 55, № 1. – P. 131-137.

183.Rifai, N. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease / N. Rifai, P.M. Ridker // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47, № 3. – P. 403-411.

184.Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients / E. Liozon, F. Herrmann, K. Ly [et al.] // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 111, № 3. – P. 211-217.

185.Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis / C. L. Hill, R.J. Black, J.C. Nossent [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 513-519.

186.Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis / C.L. Hill, R.J. Black, J.C. Nossen [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 513-519.

187. Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for therapy evaluation of patients with large-vessel vasculitis / F. Bertagna, G. Bosio, F. Caobelli [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 199-204.
188. Role of Thrombocytosis in Diagnosis of Giant Cell Arteritis and Differentiation of arteritic from Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy / F. Costello, M.B. Zimmerman, P.A. Podhajsky [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 245-257.
189. Rosenberg, H. Polymyalgia rheumatica / H. Rosenberg, S. Halman, K. Yadav // *CMAJ.* – 2021. – Vol. 193, № 46. – P. E1770.
190. ROS-producing immature neutrophils in giant cell arteritis are linked to vascular pathologies / L. Wang, Z. Ai, T. Khojraty [et al.] // *JCI Insight.* – 2020. – Vol. 5, № 20. – P. e139163.
191. Salehi-Abari, I. 2016 ACR revised criteria for early diagnosis of giant cell (temporal) arteritis / I. Salehi-Abari // *Autoimmune Dis. Ther. Approaches.* – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 1-4.
192. Schmidt, W.A. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis / W.A. Schmidt // *Rheumatology.* – 2018. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. ii22-ii31.
193. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis / E. Rubenstein, C. Maldini, S. Gonzalez-Chiapp [et al.] // *Rheumatology.* – 2020. – Vol. 59, № 5. – P. 1011-1020.
194. Serling-Boyd, N. Recent advances in the diagnosis and management of giant cell arteritis / N. Serling-Boyd, J.H. Stone // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 201-207.
195. Simultaneous bilateral posterior ischemic optic neuropathy secondary to giant cell arteritis: a case presentation and review of the literature / A.M. Albarrak, Y. Mohammad, S. Hussain [et al.] // *BMC Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 317.
196. Steroid-sparing effect of anakinra in giant-cell arteritis: a case series with clinical, biological and iconographic long-term assessments / S. Deshayes, K.H. Ly, V. Rieu [et al.] // *Rheumatology.* – 2022. – Vol. 61, № 1. – P. 400-406.

197. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica / J. Pierre Ninet, P. Bachet, C.M. Dumontet [et al.] // *Am. J. Med.* – 1990. – Vol. 88, № 1. – P. 13-20.
198. Survival of patient with giant cell arteritis: Impact of vision loss and treatment with aspirin / G. Nesher, V. Poltorak, I. Hindi [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2019. – Vol. 18, № 8. – P. 831-834.
199. Systematic review of the literature and a case report informing biopsy-proven giant cell arteritis (GCA) with normal C-reactive protein / A. Laria, A. Zoli, M. Bocci [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 31, № 9. – P. 1389-1393.
200. Temporal arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: A review of five cases / C.M. Wise, C.A. Agudelo, W.L. Chmelewski [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol. 34, № 12. – P. 1571-1574.
201. Tengesdal, S. Leflunomide versus methotrexate in treatment of giant cell arteritis: comparison of efficacy, safety, and drug survival / S. Tengesdal, A. Diamantopoulos, G. Myklebust // *Scand. J. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 48, № 4. – P. 333-335.
202. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expression in transgenic mice / A.J. Szalai, F.W. van Ginkel, S.A. Dalrymple [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160, № 11. – P. 5294-5299.
203. 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 Rheum.* – 1990. – Vol. 33, № 8. – P. 1122-1128.
204. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis / T. Ness, T. A. Bley, W. A. Schmidt [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2013. – Vol. 110, № 21. – P. 376-386.
205. The different clinical patterns of giant cell arteritis / H. de Boysson, E. Liozon, K. H. Ly [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 37, Suppl. 117(2). – P. 57-60.
206. The epidemiology of giant cell arteritis: Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee / C. A. Smith, W. J. Fidler, R. S. Pinals // *Arthritis Rheum.* – 1983. – Vol. 26, № 10. – P. 1214-1219.
207. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve

- clinical outcome in giant cell arteritis? / A.P. Diamantopoulos, G. Haugeberg, A. Lindland [et al.] // *Rheumatology*. – 2016. – Vol. 55, № 1. – P. 66-70.
208. The first case of a patient with neutropenia and giant-cell arteritis treated with rituximab / B. Mayrbaeurl, M. Hinterreiter, S. Burgstaller [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26, № 9. – P. 1597-1598.
209. The incidence of giant cell arteritis in Jerusalem over a 25-year period: annual and seasonal fluctuations / M. Bas-Lando, G. S. Breuer, Y. Berkun [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 25, № 1 (Suppl. 44). – P. S15-S17.
210. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK / J.C. Robson, A. Kiran, J. Maskell [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 1. – P. 129-135.
211. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study / R. Luqmani, E. Lee, S. Singh [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2016. – Vol. 20, № 90. – P. 1-238.
212. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease / C. Dejaco, C. Duftner, F. Buttgerit [et al.] // *Rheumatology*. – 2017. – Vol. 56, № 4. – P. 506-515.
213. The utility and sensitivity of colour Doppler ultrasound in monitoring changes in giant cell arteritis / E. De Miguel, A. Roxo, C. Castillo [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 30, № 1 (Suppl. 70). – P. S34-S38.
214. The Utility of Color Duplex Ultrasonography in the Diagnosis of Giant Cell Arteritis: A Prospective, Masked Study / J.R. Bilyk, A.P. Murchison, B.T. Leiby [et al.] // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2017. – Vol. 115. – P. T9.
215. Tissue-Destructive Macrophages in Giant Cell Arteritis / H.L. Rittner, M. Kaiser, A. Brack [et al.] // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 84, № 9. – P. 1050-1058.
216. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / P.M. Villiger, S. Adler, S. Kuchen [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10031. – P. 1921-1927.

217. Trapping of Misdirected Dendritic Cells in the Granulomatous Lesions of Giant Cell Arteritis / W.M. Krupa, M. Dewan, M.S. Jeon [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 161, № 5. – P. 1815-1823.
218. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial / M. Mazlumzadeh, G.G. Hunder, K.A. Easley [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 3310-3318.
219. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica / C. Dejaco, A. Kerschbaumer, D. Aletaha [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2024. – Vol. 83, № 1. – P. 48-57.
220. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis / J.H. Stone, K. Tuckwell, S. Dimonaco [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 4. – P. 317-328.
221. Ultrasonography in early assessment of elderly patients with polymyalgic symptoms: a role in predicting diagnostic outcome? / P. Falsetti, C. Acciai, A. Volpe [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 40, № 1. – P. 57-63.
222. Ultrasonography in the assessment of disease activity in cranial and large-vessel giant cell arteritis: a prospective follow-up study / B.D. Nielsen, P. Therkildsen, K.K. Keller [et al.] // *Rheumatology.* – 2023. – Vol. 62, № 9. – P. 3084-3094.
223. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica-A prospective study of 99 patients / L. Henckaerts, O. Gheysens, S. Vanderschueren [et al.] // *Rheumatology.* – 2018. – Vol. 57, № 11. – P. 1908-1916.
224. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor tocilizumab effect on vascular inflammation in giant cell arteritis / K.A. Quinn, H. Dashora, E. Novakovich [et al.] // *Rheumatology.* – 2021. – Vol. 60, № 9. – P. 4384-4389.
225. Usefulness of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Diagnosing Polymyalgia Rheumatica and Large-Vessel Vasculitis: A Case-Control Study / A. Desvages, F. Hives, X. Deprez [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 2844.

226. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial / R. Conway, L. O'Neill, P. Gallagher [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2018. – Vol. 48, № 3. – P. 523-528.
227. Ustekinumab for the Treatment of Giant Cell Arteritis / M.A. Matza, D. Prieto-Peña, E.F. Vicente-Rabaneda [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2021. – Vol. 73, № 6. – P. 893-897.
228. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis / R. Conway, L. O'Neill, E. O'Flynn [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 8. – P. 1578-1579.
229. Utility of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis / T.A. Kermani, J. Schmidt, C.S. Crowson [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 41, № 6. – P. 866-871.
230. Utilization of the Revised American College of Rheumatology (rACR) Scoring to Avoid Unnecessary Temporal Artery Biopsies-A Case Series / T. Mansoor, N.P. Lynch, H. Rifai [et al.] // *Med. Sci.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 11.
231. Validation of a multimodal algorithm for diagnosing giant cell arteritis with imaging / A. Lecler, R. Hage, F. Charbonneau [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2022. – Vol. 103, № 2. – P. 103-110.
232. Validity of the American College of Rheumatology Criteria for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis / A.P. Murchison, M.E. Gilbert, J.R. Bilyk [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 154, № 4. – P. 722-729.
233. Various forms of 18F-FDG PET and PET/CT findings in patients with polymyalgia rheumatica / Z. Rehak, J. Vasina, P. Nemeč [et al.] // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2015. – Vol. 159, № 4. – P. 629-636.
234. Vascular damage in giant cell arteritis / K. Piggott, V. Biousse, N. J. Newman [et al.] // *Autoimmunity.* – 2009. – Vol. 42, № 7. – P. 596-604.
235. Vascular involvement in patients with giant cell arteritis determined by duplex sonography of 2x11 arterial regions / M. Aschwanden, F. Kesten, M. Stern [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, № 7. – P. 1356-1359.
236. Vasculitis distribution and clinical characteristics in giant cell arteritis: a retrospective study using the new 2022 ACR/EULAR classification criteria / P.M. Andel,

A.P. Diamantopoulos, G. Myklebust [et al.] // *Front. Med.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1286601.

237. 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. 118, № 12. – P. 1276-1284.

238. Visual Manifestations in Giant Cell Arteritis: Trend over 5 Decades in a Population-based Cohort / A.G. Singh, T.A. Kermani, C.S. Crowson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 309-315.

239. Wagner, A.D. Functional profile of tissue-infiltrating and circulating CD68+ cells in giant cell arteritis. Evidence for two components of the disease / A.D. Wagner, J.J. Goronzy, C.M. Weyand // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94, № 3. – P. 1134-1140.

240. Waller, A. Letter to the Editor: Crp and Esr in Giant Cell Arteritis / A. Waller, A.S. Jawad // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* – 2017. – Vol. 47, № 3. – P. 303.

241. Watts, R.A. Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? / R.A. Watts // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 21-27.

242. Weyand, C.M. Medium- and Large-Vessel Vasculitis / C.M. Weyand, J.J. Goronzy // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 2. – P. 160-169.

243. Zweegman, S. Giant-cell arteritis with normal erythrocyte sedimentation rate: case report and review of the literature / S. Zweegman, B. Makkink, C.D. Stehouwer // *Neth. J. Med.* – 1993. – Vol. 42, № 3-4. – P. 128-131.