CC BY 4.0

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-377-384
УДК: 616.132-002.77-07-085
EDN: NBAMUQ

А.В. Петров, А.А. Заяева, Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов, Г.Н. Кошукова, И.А. Яцков*, С.И. Р. Юнси

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ: ОПИСАНИЕ 5-ЛЕТНЕГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

A.V. Petrov, A.A. Zayaeva, J.V. Usachenko, V.A. Beloglazov, G.N. Koshukova, I.A. Yatskov*, S.I. R. Younsi

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Difficulties in the Diagnosis and Management of Patients with Takayasu's Arteritis: A Description of a 5-Year Clinical Follow-Up

Резюме

Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит) — гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей с прогрессирующим течением и развитием тяжелых ишемических нарушений. Трудность диагностики и возможности применения различных методов патогенетического антивоспалительного лечения артериита Такаясу обуславливает целесообразность изучения клинического случая.

Проведен анализ клинического случая больной артериитом Такаясу с манифестацией заболевания в виде общего воспалительного синдрома и проявлений тяжелой ишемии головного мозга в связи с двусторонним стенозирующим поражением сонных артерий. Наблюдение пациентки проводится с сентября 2017 года до настоящего времени, в ее терапии использовались различные методы фармакотерапии и хирургической коррекции. Проведен анализ динамики клинической симптоматики артериита Такаясу и клинических результатов ступенчатой терапии с применением высоких доз метилпреднизолона, болюсного введения циклофосфана с последующим длительным применением циклофосфана внутрь. В процессе лечения больной проведена ангиопластика сонных артерий. В связи с нестойким эффектом проводимой терапии больной были назначены внутривенные инфузии блокатора ИЛ-6 тоцилизумаба, что привело к наступлению ремиссии заболевания. Представленный клинический случай демонстрирует важное диагностическое значение применения методов визуализации сосудов в ранней диагностике и контроле за течением заболевания и эффективность применения ингибиторов ИЛ-6 в достижении и поддержании ремиссии артериита Такаясу.

Ключевые слова: *артериит Такаясу, ангиография, циклофосфан, тоцилизумаб*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 16.06.2023 г.
Принята к публикации 20.07.2023 г.

*Контакты: Игорь Анатольевич Яцков, e-mail: egermd@yandex.ru
*Contacts: Igor A. Yatskov, e-mail: egermd@yandex.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5486-7262

Для цитирования: Петров А.В., Заяева А.А., Усаченко Ю.В. и др. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ: ОПИСАНИЕ 5-ЛЕТНЕГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 377-384. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-377-384. EDN: NBAMUQ

Abstract

Takayasu's disease (nonspecific aortoarteritis) is a granulomatous inflammation of the aorta and its main branches with a progressive course and development of severe ischemic disorders. The difficulty of diagnosis and the possibility of applying various methods of pathogenetic anti-inflammatory treatment of Takayasu's arteritis make it expedient to study a clinical case. The analysis of a clinical case of a patient with Takayasu's arteritis with manifestation of the disease in the form of general inflammatory syndrome and manifestations of severe cerebral ischemia due to bilateral stenotic carotid artery lesion was performed.

The patient has been under observation since September 2017 up to the present time, various methods of pharmacotherapy and surgical correction were used in her therapy. The dynamics of clinical symptomatology of Takayasu's arteritis and clinical results of step therapy with high doses of methylprednisolone, bolus administration of cyclophosphan followed by long-term oral cyclophosphan administration were analyzed. In the course of treatment, the patient underwent carotid angioplasty. Due to the unstable effect of the therapy, the patient was administered intravenous infusions of IL-6 blocker tocilizumab, which led to remission of the disease.

The presented clinical case demonstrates the important diagnostic value of vascular imaging methods in early diagnosis and control of the disease course and the effectiveness of IL-6 inhibitors in achieving and maintaining remission of Takayasu's arteritis.

Key words: *Takayasu's arteritis, angiography, cyclophosphamide, tocilizumab*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.06.2023

Accepted for publication on 20.07.2023

For citation: Petrov A.V., Zayaeva A.A., Usachenko J.V. et al. Difficulties in the Diagnosis and Management of Patients with Takayasu's Arteritis: A Description of a 5-Year Clinical Follow-Up. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 377-384. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-377-384. EDN: NBAMUQ

АТ — артериит Такаясу, ГК — глюкокортикоиды, ИЛ-6 — интерлейкин 6, СРБ — С-реактивный белок

Введение

Артериит Такаясу (АТ) — неспецифический аортоартериит (НАА) — редкое аутоиммунное заболевание, как правило, развивающееся у пациентов моложе 50 лет и характеризующееся гранулематозным воспалением аорты и магистральных артерий [1, 2]. Для неспецифического аортоартериита характерно множественное сегментарное поражение аорты и ее ветвей с наличием стенозов, окклюзий и образованием аневризм [1, 2, 4]. Воспаление артерий является основным признаком заболевания, которое в различной степени связано с системным острофазовым ответом. Воспалительное поражение характеризуется утолщением артериальной стенки и часто приводит к ремоделированию просвета артерии после пролиферации миофибробластов. В большинстве случаев, 90 % пациентов страдают стенозами артерий и до 25 % — аневризмами [5].

Диагностика болезни Такаясу остается трудной задачей из-за первично-хронического течения заболевания и неспецифичности многих симптомов болезни, в связи с чем у большинства больных (75 %) от момента возникновения первых симптомов до установления окончательного диагноза проходит более 12 месяцев [3].

В 2022 году опубликованы новые классификационные критерии артериита Такаясу Американской коллегии ревматологов, которые основаны на наличии обязательных критериев (возраст на момент начала заболевания менее 60 лет и подтверждение наличия васкулита методом визуализации), а также суммарной оценке появления у больного специфических клинических признаков заболевания и визуализируемых особенностей поражения аорты и ее ветвей, каждый из которых имеет соответствующий балльный вес:

- женский пол (1),
- стенокардия (2),
- перемежающая слабость в конечностях (2),
- шум при аускультации артерий (2),
- снижение наполнения пульса на лучевых артериях (2),
- снижение пульсации и болезненность при пальпации сонных артерий (2),
- разница между значениями артериального давления на руках более 20 мм рт.ст. (1),
- органические изменения в разных областях артериального русла (1 балл за каждую область, до 3 баллов суммарно),
- двустороннее парное вовлечение артерий (1),
- одновременное вовлечение брюшной аорты и почечных или мезентериальных артерий (3)

Сумма баллов 5 и более позволяет поставить диагноз АТ. Чувствительность обновленных критериев — 93,8 %, а специфичность — 99,2 % [6].

В диагностике АТ играют роль лабораторные маркеры системного воспаления, а также иммунологические маркеры системных аутоиммунных заболеваний (для проведения дифференциальной диагностики).

Для АТ в острой фазе характерно повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ); возможно повышение IgA, IgM, IgG, С3 компонента комплемента, антител к кардиолипинам и к b2 гликопротеину; ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) — как правило, отрицательные. Из методов медицинской визуализации обычно применяется ультразвуковое дуплексное сканирование, КТ/МР ангиография или рентген-контрастная ангиография, что позволяет уточнить локализацию и распространенность поражения артериального русла. Следует отметить, что применение рентген-контрастной ангиографии в настоящее время ограничено, метод применяется в основном перед планируемым хирургическим лечением. Принимая во внимание скудную и малоспецифическую клиническую картину при АТ, ряд авторов рекомендуют всем лицам моложе 50 лет с повышенными показателями скорости оседания эритроцитов и/или СРБ при отсутствии очевидных причин для их повышения проводить скрининговое дуплексное сканирование артерий дуги аорты и брюшной аорты [1, 3].

Основанное на результатах ретроспективных наблюдательных исследований стандартное лечение глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками, прежде всего метотрексатом (МТ), может быть недостаточным для достижения полной устойчивой ремиссии АТ [9]. В основе лечения таких рефрактерных случаев лежит своевременное назначение генно-инженерной биологической терапии, а именно назначение ингибиторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и блокаторов ТНФ-альфа [7, 8]. При выраженных стенотических изменениях артериальных сосудов прибегают к хирургическим реконструктивным операциям [3,10]. У пациентов с клинически значимыми нарушениями кровотока применяют хирургическое лечение, при критическом стенозировании артерий используют ангиопластику и/или стентирование, в случае протяженного стеноза с выраженным периартериальным фиброзом или окклюзией выполняют шунтирование, другие реконструктивные операции, при этом хирургические вмешательства на сосудах не проводят в активную фазу АТ [9].

Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) и блокаторы интерлейкина-6 (анти-ИЛ-6) все чаще используются у пациентов с артериитом Такаясу, которые не реагируют на терапию ГК и цитостатическими иммунодепрессантами [8].

Ряд исследований показал, что уровень сывороточного ИЛ-6 у пациентов с артериитом Такаясу значительно выше по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы и положительно коррелирует с активностью заболевания. Более того, подтверждена высокая экспрессия ИЛ-6 в сосудистой стенке пациентов с артериитом Такаясу. Таким образом, ИЛ-6 является ключевым фактором, участвующим в иммунной и воспалительной реакции при артериите Такаясу. Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИЛ-6 и блокирует его биологические эффекты, ингибируя активность и прогрессирование артериита Такаясу. Согласно рекомендациям Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR), тоцилизумаб можно рассматривать в случаях рецидивирующего или рефрактерного течения артериита Такаясу [7].

Отдаленные результаты лечения в аспекте предотвращения окклюзионных и аневризматических патологических изменений крупных артериальных сосудов зависят от ранней диагностики заболевания и скорости достижения ремиссии заболевания или низкой степени активности воспалительного процесса.

Клиническое наблюдение

Пациентка З., 30 лет, обратилась на прием к терапевту в сентябре 2017 года с жалобами на периодические загрудинные боли, с иррадиацией в межлопаточную область и левое плечо, не связанные с физическими нагрузками, купирующиеся самостоятельно. Также пациентку беспокоили головокружения, приступы слабости и «мелькания мушек» перед глазами, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца и умеренная одышка смешанного характера при физической нагрузке. Со слов пациентки, заболевание началось в апреле 2017 г., когда после переохлаждения впервые появились боли за грудиной, преходящее ощущение онемения рук (больше левой), повышение температура тела до 38°С. В последующем появились сонливость, головные боли и головокружение, эпизоды снижения АД до 80/40 мм рт.ст., проявляющиеся общей слабостью, головокружением, преходящей потливостью на фоне сохраняющихся болей за грудиной. При анализе лабораторных данных отмечалось ускорение СОЭ до 42 мм/час, анемия — до 96 г/л, тромбоцитоз более 600 тыс. Из анамнеза жизни больной известно, что она ранее не переносила инфекционные заболевания (туберкулез, вирусные гепатиты, малярию, ВИЧ), не наблюдалось аллергических реакций, в том числе на медицинские препараты, гемотрансфузии не проводились. Профессиональные вредности не отмечались, оперативных вмешательств не было. Терапевтом была заподозрено системное заболевание соединительной ткани, пациентка была направлена на консультацию к ревматологу. При осмотре ревматологом поликлиники выявлены следующие патологические изменения: бледность кожных покровов, сетчатое ливедо в области бедер, небольшая пастозность нижних третей обеих голеней, тахикардия (ЧСС — 93/мин), асимметрия в данных измерения артериального давления (АД на правой руке не определялось, на левой руке — 80/50 мм рт.ст.). При аускультации тоны сердца были приглушены, ритмичные, выслушивался систолический шум на аорте с проведением на сосуды шеи. При лабораторном исследовании выявлено ускорение СОЭ до 30 мм/ч, анемия — гемоглобин 98 г/л, эритроциты $3{,}72\times10^{12}$/л, тромбоцитоз 625×10^{9}/л,

повышение СРБ до 36 мг/л (0-5 мг/л). Значимых изменений в биохимических показателях не наблюдалось. Антинуклеарный фактор на HEp-2 клеточной линии был слабо положительным (титр 1:160), при проведении иммуноблот анализа не обнаружено повышение титров антинуклеарных антител, антител к двухспиральной ДНК, хроматину, рибосомальному хроматину, центромеру B, SS-A, SS-B, Sm, Sm/RNP, RNP, Scl-70, Jo-1. Антинейтрофильные антитела не обнаружены. Не было получено лабораторных данных об инфицированности пациентки вирусными гепатитами B, C, D, E, ВИЧ, сифилисом. Учитывая возраст пациентки (моложе 50 лет), наличие лихорадки, повышение лабораторных острофазовых показателей системного воспаления, стенокардию с явлениями сердечной недостаточности в виде одышки при физической нагрузке, боли в области сосудов шеи (каротидиния), шум на подключичных артериях при аускультации, значимую разницу цифр АД на верхних конечностях, был заподозрен диагноз артериита Такаясу, пациентка направлена на проведение ультразвукового исследования экстра- и интракраниальных сосудов и сердца с последующей госпитализацией в ревматологическое отделение республиканской больницы. Однако от предложенных обследований и госпитализации в профильное отделение пациентка отказалась в связи с семейными обстоятельствами.

Ночью 09.10.2017 г. состояние пациентки резко ухудшилось, развился ишемический инсульт в бассейне правой среднемозговой артерии, подтвержденный данными компьютерной томографии головного мозга. Пациентка была госпитализирована в региональный сосудистый центр, где повторно была осмотрена ревматологом- консультантом. На основании клинических данных, ультрасонографических признаков (утолщение стенок правой сонной артерии до полной окклюзии и значительное локальное утолщение стенок левой сонной артерии до 4,5-5 мм на протяжении 2,5-3 см), данных компьютерной томографии о полной окклюзии правой и гемодинамически значимом стенозе левой сонной артерии больной был установлен диагноз артериита Такаясу. После стабилизации неврологического статуса, пациентка 26.10.2022 переведена в ревматологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», где была проведена пульс-терапия (метилпреднизолон 1000 мг в течение трех последовательных дней и циклофосфамид 800 мг однократно), с последующим переходом на прием метилпреднизолона (медрол) 16 мг в сутки и циклофосфамида 50 мг в сутки внутрь. Под влиянием проведенной терапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности загрудинных болей, исчезновения одышки и болей по ходу сосудов шеи, снижения показателей СОЭ и СРБ до нормальных значений. В январе 2018 г. больная была консультирована в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Диагноз АТ был подтвержден, рекомендовано продолжить консервативную терапию с повторной консультацией через 6 месяцев для решения вопроса о хирургической коррекции выявленных артериальных стенозов. В марте 2018 г у пациентки был зафиксирован единичный эпизод потери сознания на 7-10 минут без признаков повторного инсульта по данным компьютерной томографии головного мозга. С марта 2018 года по октябрь 2019 года пациентка продолжала прием метилпреднизолона в дозе 12 — 8 мг в сутки и циклофосфана 50 мг внутрь. За этот период времени эпизоды синкопе больше не наблюдались, сохранялась гипотония до 80/40 мм рт.ст., с умеренно выраженными признаками системного воспаления (уровень СРБ — 5,6-12,3 мг/л, СОЭ от 10 мм до 22 мм/час). В январе 2019 г. пациентка госпитализирована для оперативного лечения в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт — Петербург, была проведена КТ-ангиография, выявлялись следующие изменения: утолщение стенок аорты и магистральных артерий шеи в проксимальных отделах, окклюзия правой общей сонной артерии, стеноз левой общей сонной артерии (до 64,3 % по диаметру/84,2 % по площади), гипоплазированная левая позвоночная артерия, отсутствие контрастирования VI сегмента позвоночной артерии на протяжении около 24 мм (окклюзия? субокклюзия?), подтверждающие I тип АТ (рисунок 1).

Пациентке была проведена баллонная ангиопластика со стентированием левой общей сонной артерии. Пациентка продолжала получать поддерживающую противовоспалительную терапию метилпреднизолоном в дозе 8 мг в сутки и азатиоприном в суточной дозе 100 мг, лабораторные признаки воспалительной активности сохранялись на минимальном уровне (СРБ — 3,2 — 5,5 мг/л, СОЭ — 12 — 18 мм в час по Вестергрену).

Однако в сентябре 2019 г. повторно отмечено ухудшение мозговой симптоматики, пациентка была госпитализирована в республиканский сосудистый центр с жалобами на кратковременную потерю сознания, снижение АД до 70/30 мм рт.ст. и усугублением проявлений левостороннего гемипареза, был заподозрен повторный ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. По данным компьютерной томографии: в правой лобно-височной области, с вовлечением базальных ганглиев выявлено кистозно-глиозное изменение размерами 55×37 мм, смещение срединных структур головного мозга вправо на 3 мм, признаки острого нарушения мозгового кровообращения отсутствовали (рисунок 2); состояние после стентирования левой общей сонной артерии, окклюзия правой общей сонной артерии, проксимального отдела левой позвоночной артерии, сужение левой внутренней сонной артерии, субокклюзия нижней трети левой общей сонной артерии, стеноз средней трети левой общей сонной артерии (диаметр устья 5,0-5,3 мм, в проксимальном ее отделе отмечается резкое сужение контрастируемого просвета до 2,3 мм, дистальнее в ее просвете определяется стент, в средней трети отмечается сужение контрастируемого просвета ориентировочно на 50 %).

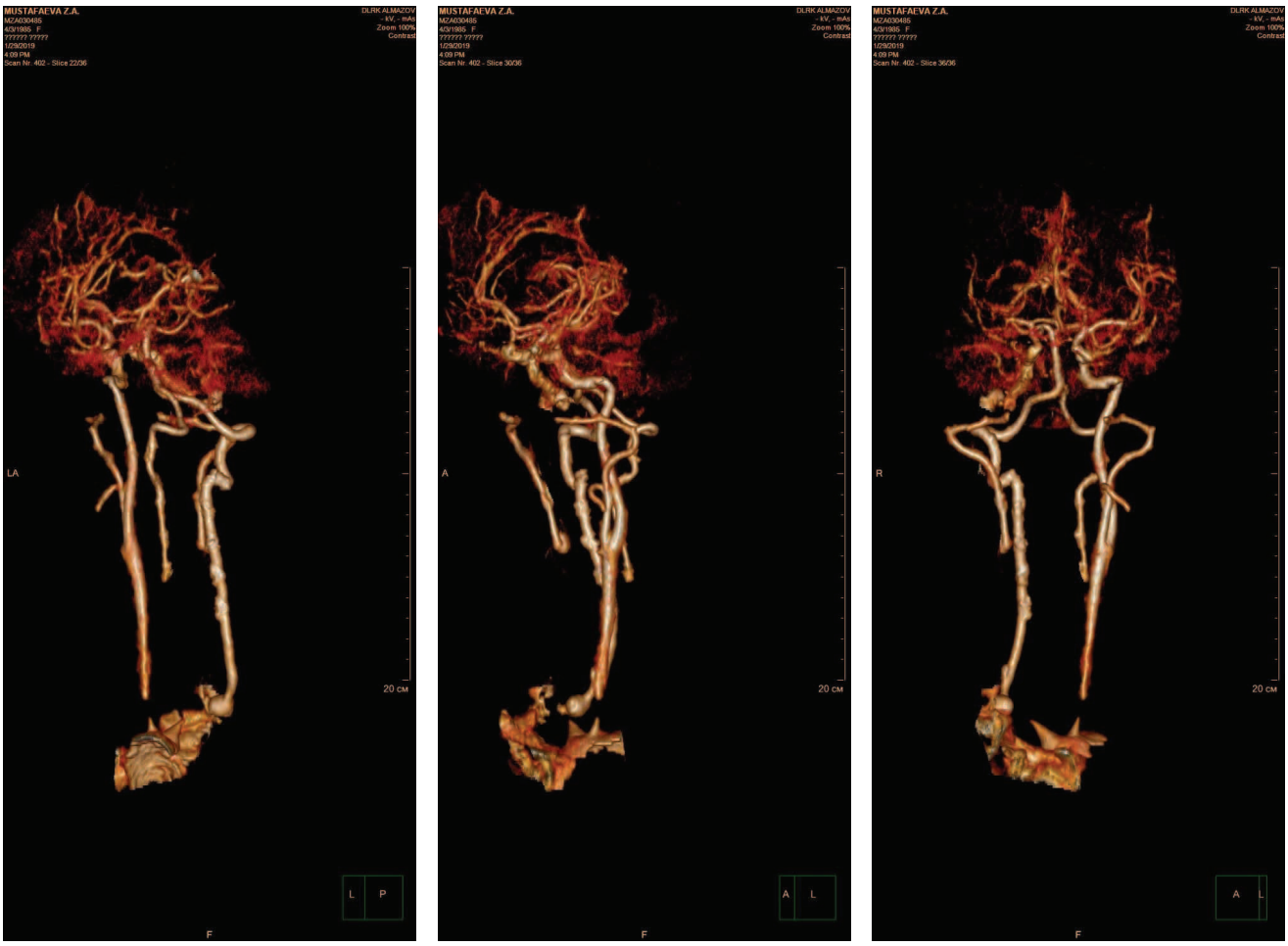

Рисунок 1. *Мультиспиральная компьютерная томография. Утолщение стенок аорты и магистральных артерий шеи в проксимальных отделах, окклюзия правой общей сонной артерии, стеноз левой общей сонной артерии*

Figure 1. *Multislice computed tomography. Thickening of the walls of the aorta and the main arteries of the neck in the proximal sections, occlusion of the right common carotid artery, stenosis of the left common carotid artery*

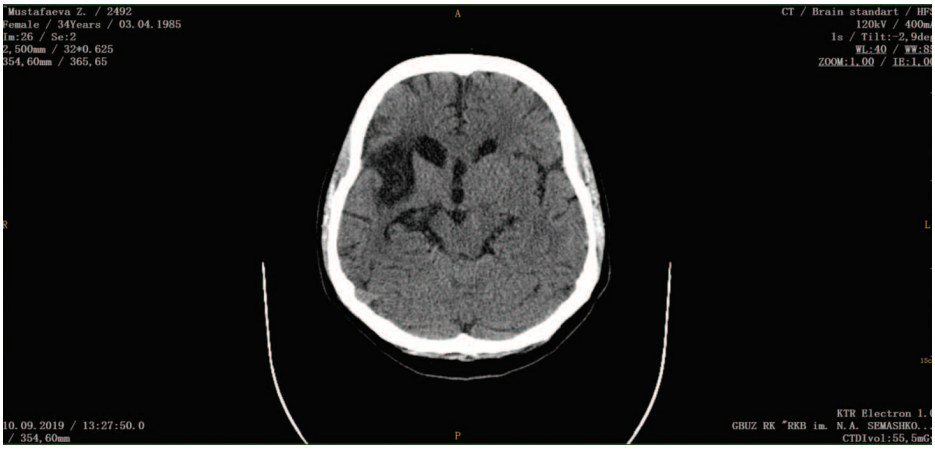

Рисунок 2. *Компьютерная томография головы без контрастирования: кистозно-глиозные изменений лобной и височной долей справа*

Figure 2. *Computed tomography of the head without contrast: cystic-glial changes in the frontal and temporal lobes on the right*

С учетом выявленных изменений после проведения телемедицинской консультации пациентка в октябре 2019 г. переведена в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, где 11.10.2019 г. повторно проведена баллонная ангиопластика левой общей сонной артерии (ОСА) со стентированием и рекомендована генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) препаратом Тоцилизумаб (Актемра) 680 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели, подкожное введение метотрексата 15 мг п/к 1 раз в неделю, фолиевая к-та 5 мг/нед, продолжение приема метилпреднизолона в дозе 16 мг в сут. Первая инфузия тоцилизумаба

в указанной дозировке проведена в ноябре 2019 г. в кабинете терапии ГИБП поликлиники ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», однако затем препарат вводился нерегулярно (пропуск очередной инфузии в декабре 2019 г.) в связи с перебоями в обеспечении.

В феврале 2020 г. наблюдалось резкое ухудшение самочувствия пациентки в виде возобновления синкопе, повышения острофазовых показателей (СОЭ 34 мм/час, СРБ 27,8 мг/л). При проведении ультрасонографии сосудов шеи (04.03.2020г.) выявлена отрицательная динамика: состояние после стентирования левой ОСА, функция стента в устье не нарушена, в нижней трети стента определяется гипоэхогенное, концентрическое сужение, на протяжении 12 мм, с локальным гемодинамическим перепадом, с увеличением скорости кровотока — до 290 см/сек, степенью стеноза — 80 %, с формированием умеренного дефицита кровотока в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), за счет недостаточной коллатеральной компенсации. В проксимальных отделах стента общей сонной артерии слева, на протяжении 17 мм, определяется сужение просвета со скоростью кровотока 5,9 м/сек, что расценивалось как рестеноз более 90 %. Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение, где проведена комбинированная пульс-терапия (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно в течение трех дней + циклофосфамид 1000 мг однократно), также была увеличена доза метилпреднизолона до 24 мг в сутки. После выписки (май 2020 года) была возобновлена терапия тоцилизумабом в дозе 600 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели на фоне продолжения подкожного введения метотрексата 15 мг в неделю. Спустя 6 месяцев непрерывной терапии тоцилизумабом отмечена нормализация температуры тела, уменьшение загрудинных болей, одышки, онемения кистей рук, отсутствие обморочных состояний, лабораторно — снижение СОЭ до 10-12 мм/час, повышение гемоглобина до 118 г/л, уменьшение количества тромбоцитов — 411×10^9/л, СРБ — 3,8-4,2 мг/л, при проведении ультразвукового исследования магистральных сосудов отрицательной динамики не выявлено. Доза метилпреднизолона была уменьшена до 8 мг в день. В течение последующих двух лет больная продолжала прием метилпреднизолона 8 мг в сутки, метотрексата 15 мг подкожно 1 раз в неделю (отменен в ноябре 2020 г), фолиевой кислоты 5 мг/нед., ривароксабана 15 мг в день, аторвастатина 20 мг в день, клопидогреля 75 мг в день, а также тоцилизумаба (Актемра) 600 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели до мая 2021 года, затем в виде подкожных инъекций по 162 мг 1 раз в неделю. В течение последних двух лет клиническое состояние пациентки стабильное, эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения, потерь сознания не было, функциональный неврологический статус без отрицательной динамики, загрудинных болей не отмечает. Выявлены небольшие колебания значений СРБ (2.8-3.4-5.9 мг/л), СОЭ в пределах нормы, уровень гемоглобина — 112-117 г/л. За время лечения тоцилизумабом отмечалось однократное повышение цифр АЛТ и АСТ (до 84 и 72 Ед/л соответственно), что не требовало отмены проводимой терапии. Пациентка новой коронавирусной инфекцией не болела. Данные ультрасонографии экстра — и интракраниальных сосудов (04.06.2022 г.): состояние после стентирования левой общей сонной артерии, функция стента в устье не нарушена, в нижней трети стента определяется гипоэхогенное, концентрическое сужение, на протяжении 11 мм, с локальным гемодинамическим перепадом, с увеличением скорости кровотока — до 270 см/сек, степень стеноза — 78 %, с формированием умеренного дефицита кровотока в бассейне левой средней мозговой артерии за счет недостаточной коллатеральной компенсации. Также определялась, окклюзия правой общей сонной артерии с формированием системного дефицита кровотока в бассейне правой СМА, за счет недостаточной коллатеральной и функциональной компенсации (признаки коллатерализации через переднюю и заднюю соединительные артерии справа). Стеноз ПГС — 70 %. Стеноз правой подключичной артерии — 60 %, стеноз устья правой позвоночной артерии — до 60-65 %. Окклюзия 1 сегмента левой позвоночной артерии. Гипоплазия левой почечной артерии на фоне окклюзии в области устья.

В настоящее время больная продолжает наблюдаться в кабинете терапии генно-инженерными биологическими препаратами консультативной поликлиники Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» и принимать терапию тоцилизумабом в качестве поддерживающей терапии АТ с признаками нестойкой клинико-лабораторной ремиссии и отсутствием значимого прогрессирования степени стеноза магистральных артериальных сосудов шеи в течение последних двух лет.

Обсуждение

В настоящем клиническом наблюдении представлен случай тяжелого течения артериита Такаясу, который характеризуется двусторонним поражением сонных артерий с быстрым прогрессированием органических изменений, приводящих к дефициту мозгового кровотока и формированию участков ишемического повреждения ткани головного мозга. Воспалительный процесс в магистральных артериях у наблюдаемой больной оказался рефрактерным к терапии цитостатиками в сочетании со средними дозами ГК. При снижении дозы ГК наблюдался феномен «ускользания» воспалительного процесса из — под контроля комбинированной терапии: последовательно применяемых циклофосфана, азатиоприна и метотрексата, что проявлялось повышением лабораторных маркеров системного воспаления и нарастанием степени стеноза общих сонных артерий. Недостаточная эффективность терапии может быть связана не только с тяжелым течением заболевания, но и с поздним началом терапии, т.к. манифестация заболевания произошла уже на стадии сформированных стенозов. Имела место

явно недостаточная терапия на начальных сроках лечения (недостаточная доза метилпреднизолона внутрь (16 мг в сутки), назначение циклофосфана в дозе 50 мг внутрь с 2017 по 2019 гг., а также нерегулярность введения тоцилизумаба в начале назначения в связи с перебоями в обеспечении.

В то же время следует отметить, что применявшаяся противовоспалительная терапия привела к достижению клинического улучшения и низкой степени активности системного воспалительного процесса, что позволило провести две реконструктивные операции на магистральных кровеносных сосудах и стабилизировать показатели гемодинамики мозга.

ГК являются основой терапии АТ, и при этом высокие дозы ГК в комбинации с цитостатическими препаратами эффективны для индукции ремиссии. Однако рецидивы воспалительного процесса в сосудах являются нередким явлением и приводят к повторному и длительному лечению ГК с высоким риском связанных с ними нежелательных явлений [11]. Кумулятивное побочное действие ГК является серьезной проблемой лечения больных АТ, что и во многом обусловлено необходимостью длительной терапии. Как известно, иммуносупрессивные препараты используются у пациентов с тяжелыми проявлениями, но имеют некоторые ограничения. В этой связи, применение ингибиторов ИЛ-6 и ФНО-α играют важную роль как в поддержании ремиссии воспаления, так и в снижении дозы ГКС и частоты связанным с ними побочных нежелательных явлений [12].

Своеобразным переломом в течении болезни нашей больной явилось назначение ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба, что ассоциировалось с достижением и поддержанием стойкой ремиссии АТ и отсутствием прогрессирования органических изменений артериальных сосудов шеи. В настоящее время тоцилизумаб считается неотъемлемой частью стандартного лечения АТ и обычно применяется при неэффективности метотрексата и других цитостатических препаратов [13]. Два рандомизированных клинических исследования показали значительную эффективность тоцилизумаба по сравнению с монотерапией ГК [14, 15]. Также были отмечены стероид-сберегающий эффект тоцилизумаба, позволявший существенно снизить дозы метилпреднизолона, и удовлетворительная переносимость лечения с отсутствием повышения частоты нежелательных побочных явлений [16-18].

В 2018 году французская сеть Takayasu опубликовала ретроспективное многоцентровое исследование, включавшее 46 пациентов с АТ, получавших тоцилизумаб. При лечении тоцилизумабом наблюдалось достоверное снижение медианы шкалы NIH и суточной дозы преднизолона. Кроме того, выживаемость была значительно лучше у пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с группой пациентов, проводящих терапию только базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [19].

По данным проспективного многоцентрового исследования в Японии показано, что по оценке долгосрочной (> 2 лет) эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом для лечения пациентов с АТ был отмечен явный стероид-сберегающий эффект, наблюдаемый при лечении тоцилизумабом с 24 недели по 96 неделю по сравнению с ГК. У 70% пациентов с АТ наблюдался рецидив при приеме ГК менее 10 мг в день в течение 6 месяцев [20]. По данным результатам исследования Nakaoka Y., et al. показано, что большинство пациентов, получающих тоцилизумаб в дозе 162 мг в неделю, могут снизить дозу ГК до менее 0,2 мг/кг/день в течение более 48 недель [21].

Также исследование Liao H., at el. продемонстрировало, что тоцилизумаб может быть более эффективной альтернативой препарату циклофосфамид при лечении АТ, за счет снижения потребности в более высоких дозах ГК, улучшения толщины стенки подключичной артерии с течением времени и обеспечения превосходного профиля безопасности с меньшим количеством побочных эффектов [7].

В то же время существует целый ряд не вполне выясненных вопросов длительной терапии больных АТ ингибиторами ИЛ-6: длительность продолжения терапии ингибиторами ИЛ-6 при достижении стойкой ремиссии заболевания; безопасность и целесообразность их сочетания с метотрексатом и другими цитостатиками; а также возможность полной отмены глюкокортикостероидов при их длительном применении. Учитывая редкость АТ и связанные с этим трудности проведения рандомизированных клинических исследований, важное значение для изучения аспектов применения ингибиторов ИЛ-6 в клинической практике может иметь анализ серий клинических случаев применения этих препаратов у больных с различным течением заболевания.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Петров А.В. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6398-2545): разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Заяева А.А. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9147-8461): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Усаченко Ю.В. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5904-986X): разработка концепции, поиск литературных источников, редактирование статьи

Белоглазов В.А. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9640-754X): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Кошукова Г.Н. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7467-7191): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Яцков И.А. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5486-7262): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Юнси С.И.Р. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2361-8730): редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Authors' contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Petrov A.V. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6398-2545): development of the design and writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript

Zayaeva A.A. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9147-8461): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Usachenko J.V. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5904-986X): development of the concept, search for literary sources, editing the article

Beloglazov V.A. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9640-754X): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Koshukova G.N. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7467-7191): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Yatskov I.A. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5486-7262): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Younsi S.I.R. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2361-8730): editing the article, approval of the final version of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2020; 448 с.
   Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow, GEOTAR-Media. 2020; 448 p. [In Russian].
2. Лыскина Г.А., Костина Ю.Ю. Современные аспекты лечения неспецифического аортоартериита (артериита Такаясу): анализ эффективности вариантов базисной терапии у детей. Педиатрия. 2017; 96 (3): 86-93. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-86-93.
   Lyskina G.A., Kostina Yu.Yu. Modern aspects of the treatment of nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis): analysis of the effectiveness of basic therapy options in children. Pediatrics. 2017; 96 (3): 86-93. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-86-93 [In Russian].
3. Сайфутдинов Р.Г., Габитов С.З., Митушева Э.И., и др. Клинический случай больной с неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаясу). Дневник казанской медицинской школы. 2019; 25 (3): 50-54. doi: 10.17513/spno.30504.
   Saifutdinov R.G., Gabitov S.Z., Mitusheva E.I., et al. A clinical case of a patient with nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease). Diary of the Kazan Medical School. 2019; 25(3):50-54. doi: 10.17513/spno.30504. [In Russian].
4. Mason J.C. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. Nat Rev Rheumatol. 2010; 7 (6): 406-415. doi:10.1038/nrrheum.2010.82.
5. Tombetti E. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(2): 206-219. doi: 10.1093/rheumatology/key040.
6. Grayson P.C., Ponte C., Suppiah R. For the DCVAS Study Group, et al 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2022; 81: 1654-1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482.
7. Liao H., Du J., Li T., Pan L. Tocilizumab for faster and safer remission of Takayasu's arteritis. Ther Adv Chronic Dis. 2022; 27(13):20406223221131715. doi: 10.1177/20406223221131715.
8. Kılıç L., Karadağ Ö., Erden A., et al. Anti-interleukin-6 (tocilizumab) therapy in Takayasu's arteritis: a real life experience. Turk J Med Sci. 2020; 50(1): 31-36. doi: 10.3906/sag-1906-39.
9. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):536-548. doi:10.14412/1995-4484-2017-536-548.
   Beketova T.V., Nasonov E.L. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: focus on interleukin 6 inhibitors. Own experience with tocilizumab and literature review. Scientific and practical rheumatology. 2017; 55(5):536-548. doi:10.14412/1995-4484-2017-536-548. [In Russian].
10. Keser G. Takayasu arteritis: an update. Turk J Med Sci. 2018; 48(4): 681-697. doi: 10.3906/sag-1804-136.
11. Hellmich B., Agueda A., Monti S., et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020; 79(1): 19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
12. Regola F., Uzzo M., Toniati P., et al. Novel Therapies in Takayasu Arteritis. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 12; 8: 814075. doi: 10.3389/fmed.2021.814075.
13. Hellmich B. Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis-Current and Future. Curr Rheumatol Rep. 2020; 22(12): 84. doi: 10.1007/s11926-020-00964-x.
14. Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. Large Phase-3 trial showing that tocilizumab plus a 26-week glucocorticoid taper is superior in terms of disease control and glucocortiocid exposure compared to a 26 or 52-week glucocortioid taper. N Engl J Med. 2017; 77: 317–328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849.
15. Villiger P.M., Adler S., Kuchen S., et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet. 2016; 387: 1921–1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
16. Gilden D. White T.M., Nagae L., et al. Successful Antiviral Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. JAMA Neurol. 2015; 72(8): 943-946. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0840.
17. Katz-Agranov N., Tanay A., Bachar D.J., et al. What to do when the Diagnosis of Giant Cell Arteritis and Takayasu's Arteritis Overlap. Isr Med Assoc J. 2015; 17(2): 123-125.
18. Youngstein T., Peters J.E., Hamdulay S.S., et al. Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF-a and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32 (3 Suppl 82): 11-8.
19. Mekinian A., Resche-Rigon M., Comarmond C., et al. French Takayasu network. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. J Autoimmun. 2018; 91: 55-60. doi: 10.1016/j.jaut.2018.04.002.
20. Nakaoka Y., Isobe M., Takei S., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). Ann Rheum Dis. 2018; 77(3): 348-354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
21. Nakaoka Y., Isobe M., Tanaka Y., et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(9): 2427-2434. doi:10.1093/rheumatology/kez630.