

Современные подходы к терапии артериита Такаясу

Егорова О.Н.¹, Тарасова Г.М.¹, Койлубаева Г.М.², Суханина А.Ю.¹, Гусева И.А.¹,
Болотбекова А.М.², Суйунбай кызы Г.², Туратбекова А.Т.², Окунова А.А.²,
Абдыкеримов А.О.², Решетняк Т.М.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве
здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Кыргызская Республика, 720040, Бишкек,
ул. Тоголока Молдо, 3

Артериит Такаясу (АТ) — хронический гранулематозный системный васкулит с поражением крупных сосудов, требующий мультидисциплинарного подхода, поскольку его клинические признаки неспецифичны и оценка активности заболевания затруднена. Раннее рациональное медикаментозное лечение АТ обеспечивает подавление как сосудистого, так и системного воспаления, причем перво-степенное значение придается глюкокортикоидам и иммуносупрессивным препаратам. Успехи в изучении патофизиологии АТ способствовали разработке новых методов его лечения, которые нацелены на важные провоспалительные факторы и предусматривают применение генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: артериит Такаясу; диагностика; активность заболевания; терапия.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ, Суханина АЮ, Гусева ИА, Болотбекова АМ, Суйунбай кызы Г, Туратбекова АТ, Окунова АА, Абдыкеримов АО, Решетняк ТМ. Современные подходы к терапии артериита Такаясу. Современная ревматология. 2024;18(1):101–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-101-108

Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis

Egorova O.N.¹, Tarasova G.M.¹, Koylubaeva G.M.², Sukhanina A.Yu.¹, Guseva I.A.¹,
Bolotbekova A.M.², Suyunbai kyzy G.², Turatbekova A.T.², Okunova A.A.²,
Abdykerimov A.O.², Reshetnyak T.M.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²National Center of Cardiology and Therapy named
after academician Mirsaid Mirrahimov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic, Bishkek

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²3, Togoloka Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic

Takayasu arteritis (AT) is a chronic granulomatous systemic vasculitis that affects large vessels and requires a multidisciplinary approach as the clinical signs are non-specific and disease activity is difficult to assess. Early rational drug treatment of AT suppresses both vascular and systemic inflammation, with glucocorticoids and immunosuppressants being of paramount importance. Advances in the understanding of the pathophysiology of AT have contributed to the development of new treatments that target key pro-inflammatory factors and involve the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

Keywords: Takayasu arteritis; diagnostics; disease activity; therapy.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Koylubaeva GM, Sukhanina AYU, Guseva IA, Bolotbekova AM, Suyunbai kyzy G, Turatbekova AT, Okunova AA, Abdykerimov AO, Reshetnyak TM. Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):101–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-101-108

Артериит Такаясу (АТ) представляет собой хронический идиопатический гранулематозный панартериит, поражающий крупные сосуды — аорту и ее основные ветви (подключичные, сонные, позвоночные, почечные, чревный ствол и подвздошные артерии), а также коронарные и легочные артерии [1]. Предполагаемая частота заболевания колеблется от 1 до 2,6 случая на 1 млн в год, по данным азиатских, турецких и американских исследований, и от 0,4 до 3,4 случая на 1 млн в год, по данным европейских авторов [2–4]. Самая высокая

распространенность АТ зарегистрирована в Японии — 40 случаев на 1 млн [5]. Возраст дебюта болезни варьируется от 10 до 40 лет, пик ее развития приходится на 20–30 лет [2–4, 6–8]. В Европе 80–90% больных АТ — женщины, тогда как в Израиле, Индии и Кувейте соотношение женщин и мужчин составляет 1,6–2:1 [6–8].

Трактовка этиологии и патогенеза АТ в настоящее время остается спорной. Потеря иммунной толерантности артериальной стенки предшествует широкому спектру взаимосвя-

занных aberrантных иммунологических реакций, затрагивающих как врожденную, так и адаптивную иммунную систему и способствующих развитию и прогрессированию заболевания.

Хотя АТ встречается редко, выявленные в 60-х годах 20 в. случаи семейной агрегации заболевания позволили предположить вклад генетического компонента в его этиологию и патогенез. И действительно, в конце 70-х годов двумя независимыми коллективами японских авторов были опубликованы исследования о тесной ассоциации АТ с классическим антигеном класса I системы HLA — HLA-B5 — и его субтипом B5(52) [9, 10]. Последующие исследования в различных этнических и популяционных группах подтвердили важную роль антигена/гена HLA-B5(52) и его аллеля HLA*B52:01 в качестве генетического маркера риска развития АТ [11]. Молекулярно-генетические исследования на платформе чиповых технологий, а также крупномасштабное многоэтническое полногеномное исследование ассоциаций (Genome-wide association study, GWAS) позволили выявить дополнительные гены чувствительности в HLA- и не-HLA-локусах, которые кодируют белки регуляторных иммунных реакций, провоспалительных и гуморальных звеньев патогенеза заболевания [12–15]. Один из таких генов — *IL12B* — кодирует субъединицу интерлейкина (ИЛ) 12 p40, являющуюся общей для ИЛ12 и ИЛ23, которые индуцируют продукцию Th1- и Th17-клеток [16].

В физиологических условиях стенки средних и крупных артерий защищены от воспаления и аутоиммунитета иммунной толерантностью. За последние два десятилетия выявлено несколько механизмов, которые способствуют потере иммунной толерантности с последующим возникновением и прогрессированием АТ [17, 18]. Как только иммунная толерантность при АТ снижается, каскад провоспалительных медиаторов приводит к прогрессирующему повреждению тканей. Гранулематозное поражение при АТ вызывает функциональный дисбаланс Т-клеток в сторону Th1 и Th17 [19], а стимулированные макрофаги усиливают воспаление и повреждение за счет высвобождения множества эффекторных молекул, включая цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ИЛ12, ИЛ23, ИЛ1; фактор роста эндотелия сосудов, а также матриксную металлопротеиназу [20]. В крупном полногеномном ассоциативном исследовании установлена роль В-клеток в патогенезе АТ [15], обусловленная выявленной новой сигнатурой фолликулярных хелперных Т-клеток, способствующих активации В-клеток [21]. Действительно, В-клетки, по-видимому, вносят вклад в патогенез АТ, о чем свидетельствуют увеличение их числа в стенках аорты и повышение уровня фактора активации В-клеток (BAFF) в сыворотке крови [22]. Остается неясным, существует ли иерархия цитокинов, каковы механизмы их индукции, происходят ли они из общего клеточного источника или из функционально различных субпопуляций Т-клеток и играют ли разные роли в патогенезе АТ.

Указанные процессы свидетельствуют о том, что сосудистое воспаление при АТ часто сочетается с внесосудистым системным воспалительным компонентом и характеризуется яркой острофазовой реакцией в виде лихорадки, недомогания, миалгий, анемии, тромбоцитоза, нарушения функции печени, значимого повышения СОЭ и уровня СРБ в крови. Простота определения СОЭ и СРБ дает возможность быстро оценить тяжесть внесосудистого компонента; однако эти показатели

не позволяют определить распространенность воспаления в стенке сосуда артериального русла. Нередко АТ протекает бессимптомно, несмотря на очевидное прогрессирование сосудистого компонента.

Новые классификационные критерии АТ ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. [23] имеют высокую (94%) чувствительность, однако их специфичность еще предстоит оценить [24, 25]. Традиционная концепция трехфазного заболевания при АТ (конституциональные нарушения, за которыми следует фаза воспаления сосудов, а затем — фаза стеноза) в настоящее время поставлена под сомнение [6, 24, 25].

Клиническая картина болезни представлена выразительной симптоматикой — асимметрией периферического пульса и артериального давления, которая нередко выявляется случайно во время клинического обследования в связи с другими причинами. Недавно были описаны пять типичных клинических вариантов заболевания. Наиболее частый вариант сопровождается сосудистой симптоматикой (46%), включая синдром перемежающейся хромоты, поражение черепно-мозговых нервов, стенокардию и абдоминальный ишемический синдром. Другие варианты характеризуются серьезными ишемическими событиями (29%), болезненностью сонной артерии (15%), неспецифическими конституциональными проявлениями (8%) или отсутствием симптомов (3%) [26]. При АТ могут наблюдаться опасные для жизни осложнения, такие как высокое артериальное давление, инсульт или инфаркт миокарда, требующие адекватной коррекции патогенетической терапии [27, 28].

Данные о результатах лечения АТ немногочисленны, в целом общепризнано, что ранняя диагностика и лечение могут улучшить исходы заболевания. Крупное исследование, проведенное в Японии, включало две группы пациентов: наблюдавшихся до 1999 г. и после 2000 г. Во второй группе более ранняя диагностика заболевания и назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии в высоких дозах способствовали значимому уменьшению количества пациентов с тяжелым повреждением артерий и аортального клапана [2]. Однако вопрос об оптимальной тактике лечения и его продолжительности пока не решен.

Основой терапии для индукции ремиссии при АТ являются системные *глюкокортикоиды* (ГК). Обычно назначается преднизолон в начальной дозе 0,5–1 мг/кг/сут. В рекомендациях EULAR 2018 г. начальная доза ГК для большинства пациентов составляет 40–60 мг/сут, и до сих пор нет доказательств того, что прием >60 мг/сут улучшает исход болезни [29]. Назначение высокой начальной дозы ГК предусматривается также в самых последних рекомендациях ACR 2021 г. из-за угрозы повреждения органов и развития опасных для жизни осложнений. Однако в рекомендациях ACR рассматриваются и более низкие дозы для пациентов с нетяжелым течением АТ (например, при наличии конституциональных симптомов и ишемии конечностей) [30]. У большинства больных на фоне приема ГК удается достигнуть ремиссии, но рецидивы или прогрессирование заболевания наблюдаются более чем в половине случаев. Учитывая высокую частоту неблагоприятных реакций ГК, таких как диабет, артериальная гипертензия, ранние сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, остеопороз, ограничение роста у детей и нередко рецидив болезни, применение *иммунодепрессантов* в допол-

нение к ГК является наиболее предпочтительной стратегией терапии АТ. В связи с этим рекомендации EULAR/ACR предписывают начинать лечение с высокой дозы ГК в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а не с монотерапии ГК [29, 30]. Однако выбор иммуносупрессивного препарата остается сложной задачей по нескольким причинам. Во-первых, большая часть доказательств их эффективности получена в наблюдательных исследованиях с ограниченным числом пациентов, особенно в отношении традиционных синтетических БПВП. Когортные исследования показали, что метотрексат (МТ) [31], азатиоприн (АЗА) [32], микофенолата мофетил (ММФ) [33], лефлуномид (ЛЕФ) [34] и циклофосфамид (ЦФ) [35] могут улучшать клинические и визуализационные проявления АТ. Однако рандомизированных исследований, сравнивающих результаты применения различных БПВП, не проводилось, а два недавних метаанализа показали их сходную эффективность [36, 37]. Во-вторых, пациенты с АТ могут иметь разнообразную клиническую симптоматику и для выбора лучшего терапевтического подхода необходимо учитывать несколько индивидуальных факторов, включая проявления и тяжесть заболевания, возраст, пол, коморбидную патологию, противопоказания, планируемую беременность, а также доступность препаратов. Согласно рекомендациям EULAR 2018 г., в качестве средства первой линии следует выбирать МТ, АЗА, ММФ или ЛЕФ [29]. Переход с одного БПВП на другой возможен, если пациент не переносит МТ или АЗА. ЦФ применяют только в том случае, когда другие методы лечения оказались неэффективными и/или их применение связано с высоким риском развития неблагоприятных реакций [29]. Аналогичные заключения представлены ACR и Фондом васкулита (Vasculitis Foundation, VF) [30].

Однако у пациентов с рефрактерным и/или активным течением заболевания рекомендуется на фоне лечения ГК, МТ или АЗА использовать *ингибиторы ФНО α* (иФНО α), а при наличии противопоказаний к иммуносупрессивной терапии — только иФНО α [25, 26]. Успехи в изучении патогенеза АТ привели к разработке новых таргетных методов его терапии (см. таблицу). ИФНО α и ингибиторы ИЛ (иИЛ) 6 являются наиболее перспективными современными средствами. В настоящее время Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (United States Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) одобрено пять иФНО α для лечения ревматических заболеваний: инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП; см. таблицу). Французское многоцентровое открытое проспективное исследование позволило подтвердить эффективность ИНФ у 64% из 24 больных с торпидным течением АТ; средняя доза ГК была снижена на 50%, за 3 года наблюдения сообщалось лишь о нескольких нежелательных явлениях (НЯ) [38]. В недавно опубликованном метаанализе D.P. Misra и соавт. [36] у 19 пациентов с АТ показана высокая (более 80%) эффективность терапии иФНО α на фоне снижения дозы ГК, частота рецидивов составила 32%. Подобные результаты были представлены и в предыдущих обзорах [4, 19, 25, 39, 40]. Примечательно, что подавляющее большинство пациентов с АТ получали ИНФ [38], в то время как опыт применения ЭТЦ, АДА и ГЛМ ограничен [40, 41]. Имеется только один отчет о применении ЦЗП у 10 пациенток с АТ,

во всех случаях была достигнута длительная ремиссия. Наблюдение продемонстрировало его высокую безопасность во время беременности, что может быть использовано для разработки персонализированного подхода к терапии у женщин [42].

Тоцилизумаб (ТЦЗ), гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее передачу сигналов ИЛ6 (см. таблицу), был одобрен для лечения гигантоклеточного артериита [6, 29, 30]. Впервые о клинической эффективности ТЦЗ при АТ сообщалось в 2008 г. [43], затем последовало несколько когортных исследований [40, 44, 45], которые показали значительное снижение клинической активности заболевания и суточной дозы ГК, стабилизацию показателей ангиографии и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией [36]. При назначении ТЦЗ выживаемость была значимо выше, чем при использовании БПВП [40]. В целом у 80% пациентов наблюдалось клиническое и лабораторное улучшение после 3 мес терапии, и более 20% пациентов имели рецидив во время лечения [46]. Интересные данные представили J. Wang и соавт. [47], которые в рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали результаты применения АДА (n=21) и ТЦЗ (n=19) на фоне терапии ГК и МТ у пациентов с активным и тяжелым АТ. Доля пациентов, у которых доза ГК через 6 мес составила ≤ 10 мг/сут, в группах АДА и ТЦЗ существенно не различалась (47,37 и 43,75% соответственно; $p=0,83$). Через 9 и 12 мес частота рецидивов и НЯ была сопоставима (9,52 и 10,53%, 38,10 и 47,37% соответственно) [47].

Интересные результаты получены при лечении АТ иИЛ12/23 (устекинумаб, УСТ; см. таблицу), иИЛ17 (секукинумаб), иИЛ1 (анакинра), иИЛ23 (гуселькумаб), ингибитором костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт, АБЦ), антигранулоцитарным макрофагальным колониестимулирующим фактором (маврилимумаб) и рецепторами эндотелина (бозентан), что требует динамической оценки результатов [23–25, 29, 30].

В настоящее время перспективными таргетными средствами для терапии АТ являются ингибиторы Янус-киназ (иЯК) тофацитиниб (ТОФА), барицитиниб, упадацитиниб и руксолитиниб, а также ритуксимаб (РТМ), моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов).

ИЯК относятся к синтетическим таргетным БПВП (см. таблицу), которые при АТ уменьшают адвентициальный фиброз, пролиферацию интимы и воспалительный сосудистый инфильтрат за счет подавления дифференцировки Т-лимфоцитов [48]. Недавно в Китае было опубликовано исследование, показавшее большую эффективность ТОФА по сравнению с МТ у пациентов с АТ в отношении влияния на клинико-лабораторные показатели и длительность ремиссии заболевания [49]. J. Li и соавт. [50] описали 5 пациентов с АТ, получавших ТОФА. У 4 из них наблюдался клинический ответ и у 3 — уменьшение и стабилизация стеноза артерий и толщины стенки при доплерографии сосудов. Другие исследователи подтвердили высокую эффективность терапии ТОФА, проводившейся в течение 2 лет у пациентов с АТ, осложненным язвенным колитом (ЯК) [51, 52]. P. Regnier и соавт. [53] сообщили, что назначение руксолитиниба или барицитиниба (иЯК1/иЯК2) позволило добиться клинического улучшения у 3 пациентов с АТ без ЯК: снижения уровня цитокинов, связанных с Th1/Th17, и коррекции дисбаланса эффекторных/регуляторных Т-клеток. R. Watanabe

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Современные методы терапии АТ [23–25, 29, 30, 58, 69]

Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis [23–25, 29, 30, 58, 69]

Препараты	Патогенетическое обоснование	Эффект	Рекомендации и клиническое применение
ИФНОα (ИНФ, ЭТЦ, АДА, ГЛМ, ЦЗП)	ФНОα играет важную роль в развитии гранулематозного воспаления при АТ. При активном АТ выявляются более высокие уровни ФНОα в сыворотке крови и мРНК, а также функциональный дисбаланс Т-клеток в сторону Th1 и Th17	Клиническое улучшение, стероид-сберегающий эффект, более высокая частота стойких ремиссий по сравнению с БПВП, хороший профиль безопасности	В рекомендациях EULAR 2018 г. предлагается использовать иФНОα в качестве лечения второй линии у пациентов с АТ, резистентных к БПВП. В рекомендациях ACR 2021 г. иФНОα показаны в качестве первой линии терапии и/или в сочетании с МТ или АЗА
ТЦЗ	ИЛ6 — провоспалительный цитокин. При АТ выявляется более высокий его уровень, особенно при активном заболевании	Клиническое улучшение, стероид-сберегающий эффект, более высокая частота стойких ремиссий по сравнению с БПВП, хороший профиль безопасности	В рекомендациях EULAR 2018 г. и ACR 2021 г. ТЦЗ предлагается использовать в качестве лечения второй линии у пациентов с АТ, резистентных к БПВП
ИЯК (ТОФА, упадацитиниб)	Блокируют передачу сигналов цитокинов, вовлеченных в патогенез АТ (интерфероны типа I и II, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ17 и ИЛ23), подавляют Т-клетки памяти и уменьшают повреждение сосудов, связанное с воспалением	При терапии ТОФА наблюдаются клиническое улучшение, торможение рентгенологического прогрессирования заболевания. ТОФА превосходит по эффективности МТ, имеет хороший профиль безопасности. В настоящее время проводится исследование упадацитиниба. Данные о других ИЯК отсутствуют	Не включены в рекомендации EULAR 2018 г. и ACR 2021 г.
РТМ	При АТ наблюдаются инфильтраты В-клеток в адвентиции воспаленных артерий и увеличение числа активированных субпопуляций В-клеток в периферической крови. РТМ блокирует дифференцировку В-клеток и стимуляцию В- и Т-клеток	Имеются сообщения об отдельных случаях применения РТМ при АТ с противоречивыми результатами	Не включен в рекомендации EULAR 2018 г. и ACR 2021 г.
АБЦ	Блокирует костимуляцию Т-клеток	Результаты применения АБЦ и плацебо сопоставимы	Не включен в рекомендации ACR 2021 г.
УСТ	УСТ — ингибитор ИЛ12 и ИЛ23. Пути Th17 и Th1 вносят вклад в патогенез АТ. УСТ нацелен на p40, общую субъединицу ИЛ12 и ИЛ23 (основные цитокины, участвующие в путях Th17 и Th1)	Улучшение клинических симптомов, но отсутствие изменений в интрамуральном усилении, которое выявляется при магнитно-резонансной ангиографии	Не включен в рекомендации EULAR 2018 г. и ACR 2021 г.

[54] предположил, что ИЯК могут модулировать реакции врожденного иммунитета, которые развиваются при АТ с участием макрофагов и естественных киллеров. В настоящее время проводятся два многоцентровых плацебо-контролируемых исследования фазы III, оценивающие эффективность ТОФА и упадацитиниба у пациентов с АТ: ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT04299971) и SELECT-Takayasu ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT04161898) соответственно. Несмотря на перспективы использования этих препаратов, остается много вопросов. Могут ли ингибиторы ЯК рассматриваться в качестве иммуносупрессивных средств первого выбора, добавляемых к ГК, или даже в качестве альтернативы ГК при лечении АТ? Не уточнен спектр НЯ ИЯК, включающий, в частности, опоясывающий лишай и злокачественные новообразования, что, безусловно, требует крупномасштабных исследований.

В литературе приводится все больше свидетельств возможной роли В-клеток в патогенезе АТ [22, 55], которые указывают на целесообразность использования РТМ в терапии

АТ. Впервые РТМ применили в 2007 г. С. Galarza и соавт. [56] у 2 пациентов с АТ, резистентных к терапии МТ и ИНФ, что позволило стабилизировать их состояние. Системный поиск публикаций в MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, PubMed выявил упоминания о 39 пациентах с АТ, которым проводился по крайней мере один цикл лечения РТМ с неоднозначным влиянием на течение заболевания. Так, авторы французского открытого исследования назначали РТМ 7 труднолечимым пациентам с АТ и были разочарованы результатом: ремиссия наблюдалась только в 3 случаях, у остальных 4 пациентов сохранялись признаки постоянной активности заболевания и/или рентгенологического прогрессирования [57]. Аналогичные результаты получили А. Mekinian и соавт. [58], наблюдавшие 11 женщин, средний возраст которых составлял 27 лет (12–59 лет), средняя продолжительность АТ — около 2,2 года. РТМ назначался в качестве терапии первой линии в 2 случаях и для лечения рефрактерного течения заболевания у остальных больных, которые получали МТ, ММФ, ЦФ и/или генно-инженерные

биологические препараты (ГИБП) – иФНО α (n=5) и иИЛ6 (n=2). РТМ вводился по 1000 мг с интервалом в 2 нед у 7 пациентов, в остальных случаях – еженедельно в течение 4 нед с поддерживающей терапией через 6 мес у всех пациентов. Медиана продолжительности лечения РТМ достигала 11 [2; 40] мес. Через 6 мес полный ответ на терапию выявлен только у 1 пациента, у 5 из 9 больных по данным инструментальной визуализации сохранялись стойкие сосудистые признаки заболевания. В 56% случаев удалось уменьшить дозу ГК в среднем до 24 мг/сут (5–50 мг/сут; $p < 0,05$). РТМ был отменен у 1 пациента из-за тяжелого инфекционного осложнения. Через 12 мес безрецидивная выживаемость составила 58% (95% доверительный интервал, ДИ 33–100%), сосудистые осложнения при реваскуляризации возникли у 3 больных (стентирование почечной артерии, новая артериальная окклюзия и аортальная недостаточность в каждом случае). В последующие 5,3 года наблюдения после терапии РТМ зарегистрировано 3 рецидива и 1 летальный исход через 3 мес после отмены препарата [58]. Напротив, в другом наблюдательном исследовании, включавшем 8 пациентов с рефрактерным АТ, не выявлено рецидивов заболевания в течение 1 года после введения РТМ (1000 мг, 2 дозы с интервалом в 2 нед) [59]. Аналогичный позитивный эффект РТМ у единичных пациентов продемонстрировали и другие авторы [22, 60, 61].

В настоящее время при рефрактерных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), включая васкулит крупных сосудов, начинают активно применять *T-клеточную терапию с использованием химерных антигенных рецепторов* (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T), которая может воздействовать на отдельные клоны В-клеток, продуцирующие специфические аутоантитела и аутореактивные иммунные клетки. Исследователи уже несколько десятилетий рассматривают клеточную терапию как потенциальный лечебный подход [62].

В качестве *сопутствующей терапии* при АТ следует применять антитромбоцитарные препараты, которые снижают риск острых ишемических событий, особенно cerebrovasкулярных и сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск 0,055; 95% ДИ 0,06–0,514; $p = 0,011$) [34]. Аналогичные указания представлены в рекомендациях ACR и VFA: антиагрегантная терапия обычно назначается пациентам с более высоким риском ишемических событий (например, с вертебробазилярной болезнью, ограничивающей кровоток, или со стентами) [30]. Однако остается спорным использование этих средств при отсутствии стенозирования сосудов [30].

Обсуждается целесообразность назначения при АТ статинов, которые ингибируют реакцию Th1 и выработку провоспалительных цитокинов. Однако результаты исследований противоречивы: в одной работе продемонстрировано снижение частоты рецидивов [63], в то время как в более поздней публикации сообщалось, что прием статинов или аспирина не влияет на рецидивы заболевания и выживаемость [64]. Согласно другому исследованию, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности приводил к увеличению риска развития аневризм при АТ [63]. Для решения этой проблемы требуются дополнительные исследования с проспективным наблюдением.

Интересные данные получены при изучении природных средств ресвератрола и куркумина, которые ингибируют

ФНО α *in vitro* при АТ. Применение этих препаратов способствует снижению уровня ФНО α , СРБ и СОЭ в плазме крови, а также Бирмингемского индекса активности системных васкулитов (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) [65, 66].

Сообщается, что диета с низким содержанием поваренной соли, регулярные физические упражнения, препараты кальция и витамина D необходимы для уменьшения числа неблагоприятных реакций, связанных с ГК, у пациентов с АТ [67]. При развитии артериальной гипертензии проводится терапия гипотензивными средствами. Особую сложность представляет подбор гипотензивной терапии при резистентной реноваскулярной гипертензии.

Еще один важный вопрос – *беременность при АТ*, которая не повышает активность основного заболевания, но может ухудшать течение болезни с высоким риском возникновения серьезных сердечно-сосудистых осложнений, преэклампсии, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода [68]. Перед зачатием необходимо комплексное обследование пациентки для оценки активности заболевания и назначение БПВП, безопасных для беременных. Терапия ГК во время беременности позволяет снизить частоту развития преэклампсии, а продолжение до родов лечения иммуносупрессантами и/или иФНО α , не проникающими через плаценту, имеет первостепенное значение для стабилизации заболевания. Следует предлагать вагинальные роды с укорочением второго этапа родов (с помощью вакуума или щипцов), если отсутствуют акушерские противопоказания, тяжелая артериальная гипертензия, риск расслоения аорты или тяжелая аортальная регургитация [68].

Благодаря новым терапевтическим возможностям большинство пациентов достигают ремиссии, при этом не развивается необратимое повреждение сосудов. Однако в ряде случаев диагноз ставится на стадии уже возникшего стеноза. Такие изменения могут быть необратимыми и, если они гемодинамически значимы, требуется *реваскуляризация*. Наиболее распространенными показаниями для хирургического лечения являются cerebrovasкулярные заболевания, обусловленные стенозом сонных или позвоночных артерий, ишемическая болезнь сердца, тяжелая коарктация аорты, реноваскулярная гипертензия или синдром перемежающейся хромоты [30]. У пациентов с АТ могут наблюдаться не только стеноотические, но и аневризматические осложнения, прогрессирующее увеличение размеров аневризмы с высоким риском разрыва или расслоения, что требует хирургического лечения [29]. В рекомендациях EULAR, ACR, ESC (European Society of Cardiology) и ESVS (European Society for Vascular Surgery) предусматривается выполнение плановых эндоваскулярных вмешательств или реконструктивных операций во время стабильной ремиссии заболевания [29, 30]. Выбор метода сосудистого вмешательства при АТ зависит от анатомической локализации поврежденных сосудов, сроков, активности заболевания и других факторов, которые обсуждаются совместно сосудистыми хирургами и ревматологами [29, 30]. В настоящее время при стеноотических поражениях, таких как стеноз наднаортальных, подвздошных и почечных артерий, все чаще применяется баллонная ангиопластика с установкой стента (стентов) в сосуд (сосуды) [69]. При выраженных стеноотических и окклюзионных сосудистых изменениях в связи с высоким риском рестеноза для улучшения прогноза целесообразно проведение обходного артериального шунтирования [70–73].

Таким образом, АТ — хроническое заболевание, обычно поражающее пациентов молодого возраста, связанное с потенциальным повреждением жизненно важных органов и опасными для жизни осложнениями. Рекомендации ACR/VF, опубликованные в 2021 г., предусматривают проведение при АТ сочетанной терапии ГК и препаратами первой

линии, включая иммунодепрессанты (МТ, АЗА) и иФНОα, которая представляется более перспективной, чем назначение ТЦЗ. Внедрение ГИБП позволяет надеяться, что в недалеком будущем излечение или по крайней мере достижение длительной ремиссии у больных АТ станет повседневной реальностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Seko Y, Takahashi N, Tada Y, et al. Restricted usage of T-cell receptor Vgamma-Delta genes and expression of costimulatory molecules in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol*. 2000 Aug 31;75 Suppl 1:S77-83; discussion S85-7. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00194-7.
- Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade. *Circ J*. 2012;76(4):1004-11. doi: 10.1253/circj.cj-11-1108. Epub 2012 Feb 2.
- Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US Cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc*. 2013 Aug;88(8):822-30. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.04.025. Epub 2013 Jul 10.
- Gudbrandsson B, Molberg O, Garen T, Palm O. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Feb;69(2):278-285. doi: 10.1002/acr.22931. Epub 2016 Dec 31.
- Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18):1701-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547. Epub 2015 Sep 9.
- Firouzi A, Khalilipour E, Khajali Z, et al. The Treatment Dilemma of Arteriopathy in Takayasu Arteritis — A State-of-the-Art Approach. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Jan; 48(1):101359. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101359.
- Zhang Z, Wang W, Zhou M, et al. Observational Study of Sex Differences in Takayasu Arteritis in China: Implications for Worldwide Regional Differences. *Ann Vasc Surg*. 2020 Jul;66:309-317. doi: 10.1016/j.avsg.2019.12.007. Epub 2019 Dec 18.
- Rutter M, Bowley J, Lanyon PC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Incidence Rate of Takayasu Arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; Nov 3;60(11):4982-4990. doi: 10.1093/rheumatology/keab406.
- Isohisa I, Numano F, Maezawa H, Sasazuki T. HLA-Bw52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens*. 1978 Oct;12(4):246-8. doi: 10.1111/j.1399-0039.1978.tb01332.x.
- Naito S, Arakawa K, Saito S, et al. Takayasu's disease: association with HLA-B5. *Tissue Antigens*. 1978 Aug;12(2):143-5. doi: 10.1111/j.1399-0039.1978.tb01310.x.
- Terao C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis — where are we? *J Hum Genet*. 2016 Jan;61(1):27-32. doi: 10.1038/jhg.2015.87. Epub 2015 Jul 16.
- Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet*. 2013 Aug 8;93(2):298-305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026. Epub 2013 Jul 3.
- Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, et al. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Inter-ethnic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1361-8. doi: 10.1002/art.39035.
- Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017 Jul-Aug; 46(7-8 Pt 2):e179-e187. doi: 10.1016/j.lpm.2016.11.031. Epub 2017 Jul 26.
- Ortiz-Fernandez L, Saruhan-Direskeneli G, Alibaz-Oner F, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am J Hum Genet*. 2021 Jan 7;108(1):84-99. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.11.014. Epub 2020 Dec 11.
- Carmona FD, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, et al. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-immunochip strategy. *Sci Rep*. 2017 Mar 9;7:43953. doi: 10.1038/srep43953.
- Jin K, Wen Z, Wu B, et al. NOTCH-induced rerouting of endosomal trafficking disables regulatory T cells in vasculitis. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1):e136042. doi: 10.1172/JCI136042.
- Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors—a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2579-2584. doi: 10.1007/s10067-018-4177-0. Epub 2018 Jun 19.
- Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, et al. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation*. 2008 Sep 16;118(12):1276-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789172. Epub 2008 Sep 2.
- Kaiser M, Younge B, Björnsson J, et al. Formation of new vasa vasorum in vasculitis. Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol*. 1999 Sep; 155(3):765-74. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65175-9.
- Desbois AC, Regnier P, Quiniou V, et al. Specific Follicular Helper T Cell Signature in Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jul;73(7):1233-1243. doi: 10.1002/art.41672. Epub 2021 May 19.
- Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):75-9. doi: 10.1136/ard.2011.153007. Epub 2011 Sep 27.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1654-1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482. Epub 2022 Nov 9.
- Misra DP, Singh K, Rathore U, et al. Management of Takayasu arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 May 26;101826. doi: 10.1016/j.berh.2023.101826.
- As C, Danda D. Current Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Int Heart J*. 2023;64(4):519-534. doi: 10.1536/ihj.23-195.
- Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Aug; 50(4):576-581. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.012. Epub 2020 May 19.
- Keenan NG, Mason JC, Maceira A, et al. Integrated cardiac and vascular assessment in takayasu arteritis by cardiovascular magnetic resonance. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3501-9. doi: 10.1002/art.24911.
- Койлубаева ГМ, Болотбекова АМ, Бейшенкулов МТ и др. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятного прогноза артерита Такааса у кыргызских пациентов. Научно-практическая ревматология. 2023;61(5):576-583. [Koilubaeva GM, Bolotbekova AM, Beishenkulov MT, et al. Clinical manifestations of damage to the cardiovascular system and predictors of an unfavorable prognosis of Takayasu arteritis in Kyrgyz patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(5):576-583. (In Russ.)].
- 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 Jan;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672. Epub 2019 Jul 3.
- Maz M, Chung SA, Abril A, et al. American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis*

- Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1349-65. doi: 10.1002/art.41774
31. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):578-82. doi: 10.1002/art.1780370420.
 32. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 2003 Aug;30(8):1793-8.
 33. Dai D, Wang YY, Jin H, et al. The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017 Jul;37(7):1083-1088. doi: 10.1007/s00296-017-3704-7. Epub 2017 Mar 31.
 34. de Souza AWS, de Almeida Agustinelli R, de Cinque Almeida H, et al. Leflunomide in Takayasu arteritis — a long term observational study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016 Jul-Aug;56(4):371-5. doi: 10.1016/j.rbre.2016.02.003. Epub 2016 Mar 2.
 35. Sun Y, Ma L, Ma L, et al. Cyclophosphamide could be a better choice than methotrexate as induction treatment for patients with more severe Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int.* 2017 Dec;37(12):2019-2026. doi: 10.1007/s00296-017-3847-6. Epub 2017 Oct 13.
 36. Misra DP, Rathore U, Patro P, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs for the management of Takayasu arteritis—a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021 Nov;40(11):4391-4416. doi: 10.1007/s10067-021-05743-2. Epub 2021 May 1.
 37. Barra L, Yang G, Pagnoux C. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018 Jul;17(7):683-693. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.019. Epub 2018 May 2.
 38. Mertz P, Kleinmann JF, Lambert M, et al. Infliximab is an effective glucocorticoid-sparing treatment for Takayasu arteritis: results of a multicenter open-label prospective study. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102634. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102634. Epub 2020 Aug 13.
 39. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Jan;26(1):7-15. doi: 10.1097/BOR.000000000000004.
 40. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2015 Nov 3;132(18):1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321. Epub 2015 Sep 9.
 41. Suematsu R, Tashiro S, Ono N, et al. Successful golimumab therapy in four patients with refractory Takayasu's arteritis. *Mod Rheumatol.* 2018 Jul;28(4):712-715. doi: 10.3109/14397595.2015.1134393. Epub 2016 Mar 21.
 42. Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova MV, et al. Certolizumab pegol in the treatment of takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1;57(12):2101-2105. doi: 10.1093/rheumatology/key197.
 43. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):1197-200. doi: 10.1002/art.23373.
 44. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, et al. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 2013 Oct;12(12):1143-9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019. Epub 2013 Jun 29.
 45. Canas CA, Canas F, Izquierdo JH, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in colombian patients with takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol.* 2014 Apr;20(3):125-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000098.
 46. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):211-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265.
 47. Wang J, Kong X, Ma L, et al. Treatment efficacy and safety of adalimumab versus tocilizumab in patients with active and severe Takayasu arteritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Aug 4;kead387. doi: 10.1093/rheumatology/kead387. Online ahead of print.
 48. Upendra Rathore U, Thakare DR, Patro P, et al. A systematic review of clinical and preclinical evidences for Janus kinase inhibitors in large vessel vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2022 Jan;41(1):33-44. doi: 10.1007/s10067-021-05973-4. Epub 2021 Nov 3.
 49. Kong X, Sun Y, Dai X, et al. Treatment efficacy and safety of tofacitinib vs. methotrexate in Takayasu arteritis: a prospective observational study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan;81(1):117-123. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220832.
 50. Li J, Li M, Tian X, Zeng X. Tofacitinib in patients with refractory Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Nov 1;59(11):e95-e98. doi: 10.1093/rheumatology/keaa281.
 51. Sato S, Matsumoto H, Temmoku J, et al. A case of Takayasu arteritis complicated by refractory ulcerative colitis successfully treated with tofacitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1773-1775. doi: 10.1093/rheumatology/kez580.
 52. Palermo A, Marvisi C, Casali M, et al. Tofacitinib for the treatment of refractory Takayasu's arteritis: description of 2 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):234-235. Epub 2020 Jan 9.
 53. Regnier P, Le Joncour A, Maciejewski-Duval A, et al. Targeting JAK/STAT pathway in Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):951-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216900. Epub 2020 Mar 25.
 54. Watanabe R. JAK inhibitors as promising agents for refractory Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr;81(4):e67. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217577.
 55. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, et al. Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immuno-inflammatory reactions. *Cardiovasc Surg.* 2000 Mar;8(2):141-8. doi: 10.1016/s0967-2109(99)00100-3.
 56. Galarza C, Valencia D, Tobyn GJ, et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 Feb;34(1):124-8. doi: 10.1007/s12016-007-8028-z.
 57. Pazzola G, Muratore F, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1151-55. doi: 10.1093/rheumatology/kex249.
 58. Mekinian A, Noe L, Salvarani C, et al. Effectiveness and safety of rituximab in Takayasu arteritis: data from a multicenter retrospective study. *Joint Bone Spine.* 2023 Oct 31;91(2):105658. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105658.
 59. Nakagomi D, Kronbichler A, Witte T, et al. Comment on: Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1309-1310. doi: 10.1093/rheumatology/kex493.
 60. Caltran E, Di Colo G, Ghigliotti G, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with rituximab. *Clin Rheumatol.* 2014 Aug;33(8):1183-4. doi: 10.1007/s10067-014-2506-5. Epub 2014 Jan 31.
 61. Mutoh T, Ishii T, Shirai T, et al. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with rituximab: case-based review. *Rheumatol Int.* 2019 Nov;39(11):1989-1994. doi: 10.1007/s00296-019-04390-w. Epub 2019 Aug 6.
 62. Blache U, Tretbar S, Koehl U, et al. CAR T cells for treating autoimmune diseases. *RMD Open.* 2023 Nov 23;9(4):e002907. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002907.
 63. Kwon OC, Oh JS, Park MC, et al. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 15;287:111-115. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.046. Epub 2019 Feb 20.
 64. Laurent C, Prieto-Gonzalez S, Belnou P, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors, the use of statins and of aspirin in Takayasu Arteritis. *Sci Rep.* 2021 Jul 13;11(1):14404. doi: 10.1038/s41598-021-93416-0.
 65. Shi G, Hua M, Xu Q, Ren T. Resveratrol improves treatment outcome and laboratory parameters in patients with Takayasu arteritis: A randomized double-blind and placebo-controlled trial. *Immunobiology.* 2017 Feb;222(2):164-168. doi: 10.1016/j.imbio.2016.10.008. Epub 2016 Oct 14.
 66. Shao N, Jia H, Li Y, Li J. Curcumin im-

- proves treatment outcome of Takayasu arteritis patients by reducing TNF- α : a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Immunol Res*. 2017 Aug;65(4):969-974. doi: 10.1007/s12026-017-8917-z.
67. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):636-643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649. Epub 2018 Jan 22.
68. Padiyar S, Manikuppam P, Kabeerdoss J, et al. Update on pregnancy in Takayasu arteritis-A narrative review. *Int J Rheum Dis*. 2021 Jun;24(6):758-765. doi: 10.1111/1756-185X.14109. Epub 2021 Apr 18.
69. Chen ST, Luo CB, Guo WY, Chang FC. Endovascular management of symptomatic stenosis of supra-aortic arteries in patients with Takayasu arteritis. *J Chin Med Assoc*. 2021 Mar 1;84(3):303-308. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000479.
70. Han HS, Yoon KW, Heo SH, et al. Aorto-carotid bypass in patients with Takayasu's arteritis. *Ann Surg Treat Res*. 2017 Sep;93(3):143-151. doi: 10.4174/astr.2017.93.3.143. Epub 2017 Aug 30.
71. Xiao Y, Zhou J, Wei X, et al. Outcomes of different treatments on Takayasu's arteritis. *J Thorac Dis*. 2016 Sep;8(9):2495-2503. doi: 10.21037/jtd.2016.08.12.
72. Chen ZG, Chen YX, Diao YP, et al. Simultaneous Multi-Supra-Aortic Artery Bypass Successfully Implemented in 17 Patients with Type I Takayasu Arteritis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Dec;56(6):903-909. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.08.044. Epub 2018 Oct 11.
73. Fu Y, Chen Y. Operative experience on descending aorta with Takayasu Arteritis: a review. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jun 21;10:1181285. doi: 10.3389/fcvm.2023.1181285. eCollection 2023.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.11.2023/10.01.2024/13.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№/№ государственных заданий РК 122040400024-7) и международного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) и Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики (Кыргызстан).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as a part of the research work (№/№ of government tasks PK 122040400024-7) and international cooperation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirрахimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Kyrgyz Republic).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Суханина А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7857-9716>

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Болотбекова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>

Суйунбай кызы Г. <https://orcid.org/0000-0002-3871-2324>

Туратбекова А.Т. <https://orcid.org/0000-0002-1189-3698>

Окунова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2431-2039>

Абдыкеримов А.О. <https://orcid.org/0009-0007-1444-5376>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>