Гигантоклеточный артериит. Часть I. Терминология, классификация, клинические проявления, диагностика

А.М. Сатыбалдыев
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Гигантоклеточный артериит (ГКА) является васкулитом, повреждающим преимущественно крупные и средние артерии, который в классификации системных васкулитов отнесен к васкулитам с преимущественным поражением крупных сосудов. Для ГКА типично поражение экстракраниальных ветвей аорты и внутричерепных сосудов, при этом не менее часто вовлекаются аорта и ее крупные ветви.

Рассмотрены вопросы терминологии, классификации, распространенности, основные механизмы патогенеза, морфология ГКА. Широкий спектр клинических субтипов обусловлен стенозом сосудов-мишеней, вызванным гиперплазией интимы. Показано, что в 40% случаев ГКА протекает с ревматической полимиалгией (РП), которая может либо предшествовать ГКА, либо проявляться одновременно с ним, либо возникать после этого заболевания. Грозными осложнениями ГКА могут быть потеря зрения или ишемические инсульты различной локализации в зависимости от расположения пораженного окклюзией сосуда.

Наряду с золотым стандартом подтверждения диагноза ГКА — биопсией височной артерии — указаны другие (неинвазивные) методы выявления поражения сосудов: цветовая доплеровская ультрасонография височных артерий, флюоресцеиновая ангиография сетчатки, магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме ангиографии, а также МРТ и компьютерная томография для исключения аневризмы аорты. Показана роль 18 F-позитронно-эмиссионной томографии в динамике в оценке эффективности терапии.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, классификация, клиническая картина, диагностика.

Контакты: Азамат Махмудович Сатыбалдыев AzamatSat@yandex.ru

*Giant cell arteritis. Part I.
Terminology, classification, clinical manifestations, diagnosis
A.M. Satybaldyev*

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Giant cell arteritis (GCA) is a vasculitis affecting mainly large and medium-sized arteries, which the classification of systemic vasculitides refers to as those mainly involving the large vessels. GCA is typified by the involvement of extracranial aortic branches and intracranial vessels, the aorta and its large vessels are being affected most frequently.

The paper considers the terminology, classification, prevalence, major pathogenic mechanisms, and morphology of GCA. A broad spectrum of its clinical subtypes is due to target vessel stenosis caused by intimal hyperplasia. In 40% of cases, GCA is shown to be accompanied by polymyalgia rheumatica that may either precede or manifest simultaneously with GCA, or follow this disease. The menacing complications of GCA may be visual loss or ischemic strokes at various sites depending on the location of the occluded vessel.

Along with the gold standard verification of the diagnosis of GCA, namely temporal artery biopsy, the author indicates other (noninvasive) methods for detection of vascular lesions: color Doppler ultrasonography of the temporal arteries, fluorescein angiography of the retina, magnetic resonance angiography, magnetic resonance imaging, and computed tomography to rule out aortic aneurysm. Dynamic 18F positron emission tomography is demonstrated to play a role in the evaluation of therapeutic effectiveness.

Key words: giant cell arteritis, classification, clinical picture, diagnosis.

Contact: Azamat Makhmudovich Satybaldyev AzamatSat@yandex.ru

Гигантоклеточный артериит (ГКА) является васкулитом, повреждающим преимущественно крупные и средние артерии, и согласно классификации системных васкулитов, относится к заболеваниям с преимущественным поражением крупных сосудов наряду с васкулитом Черджа—Стросс [1]. Термин «ГКА» часто используется как синоним височного артериита, краниального артериита. Эти термины неточно отражают сущность заболевания, так как локализация пораженных артерий не ограничивается областью головы. Типичным для ГКА является вовлечение экстракраниальных ветвей аорты и внутричерепных сосудов. При этом не менее часто поражаются аорта и ее крупные ветви.

Клинические симптомы свидетельствуют о дистальной органной ишемии [2, 3]. Другим синонимом заболевания является термин «болезнь Хортона» (названная в честь одного из первых ее исследователей).

В МКБ-Х ГКА занимает место в блоке «Системные поражения соединительной ткани» (коды М30—М31) XIII класса болезней («Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — М00—М99»), в рубрике М31 «Другие некротизирующие васкулопатии» в одном ряду с «Гиперчувствительным ангиитом — синдромом Гудпасчера» (М31.0), «Тромботической микроангиопатией» (М31.1), «Гранулематозом Вегенера» (М31.3), «Синдромом дуги аор-

ЛЕКЦИИ

Рис. 1. Схема адаптивного иммунного ответа в стенке артерии. СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; ТФР — тромбоцитарный фактор роста; ММП₂ — матриксная металлопротеиназа 2; СОА₂ — синтаза оксида азота; СХЛ — С-хемокина лиганды; РФК — реактивные формы кислорода; ИФ γ — интерферон γ

ты [Такаясу]» (М31.4), «Другими уточненными некротизирующими васкулопатиями» (М31.8), «Некротизирующей васкулопатией неуточненной» (М31.9) и регистрируется как «Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией» (М31.5) или как «Другие гигантоклеточные артерииты» (М31.6).

ГКА является наиболее распространенным первичным васкулитом у взрослых, почти исключительно старше 50 лет. Заболеваемость в этой популяции составляет около 18 на 100 тыс. человек в год [4] и увеличивается с возрастом, достигая пика на 8-м десятилетии жизни [5, 6].

В северных широтах распространенность ГКА самая высокая: в скандинавских странах она составляет примерно 27 на 100 тыс., в северной части США — примерно 19 на 100 тыс. В южной Европе и южной части США заболеваемость более низкая — примерно 7 на 100 тыс. Такие существенные различия в заболеваемости в зависимости от географического положения и широты подтверждают влияние на этот показатель внешней среды. Тем не менее эти различия не исключают общей генетической предрасположенности [7]; женщины болеют в 2–6 раз чаще мужчин [2, 8–10].

Основными механизмами патогенеза ГКА являются стеноз сосуда, вызванный гиперплазией интимы; пролиферация интимы, индуцируемая неоангиогенезом; перекисное повреждение медиальных гладкомышечных клеток; активизация гладкомышечных клеток окислительным повреждением;

секреция интерферона α (ИФН α) — главного регуляторного цитокина повреждения; раннее вовлечение адвентициальных дендритных клеток при артериите; врожденный иммунный ответ, направленный на системное воспаление; системное воспаление, нередко предшествующее изолированному сосудистому воспалению.

Трансмуральное поражение артерий индуцирует окклюзию просвета через гиперплазию интимы [11].

Особое внимание в патогенезе ГКА уделяется популяции местных иммунных клеток в кровеносных сосудах, сосудистым дендритным клеткам и их роли в защите артериальной стенки от воспалительных атак. Иммунные эффекторские функции (лимфоцитов и макрофагов) характеризуются как опосредованное типичное сосудистое повреждение [11].

Основные иммунопатогенетические процессы при ГКА: 1) инфильтрация артериальной стенки воспалительными клетками, особенно Т-клетками, вызвавшими неадекватную активизацию адаптивной иммунной системы; 2) обособленное системное воспаление, бесспорно обусловленное чрезмерно активизированной врожденной иммунной системой (рис. 1).

Местом первоначальной стимуляции иммунитета является адвентиция. Т-клетки проникают в артерии через сосуды *vasa vasorum* и взаимодействуют

с коренными дендритными клетками, которые в свою очередь регулируют пополнение Т-клеток и макрофагов. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, ИФН α контролируют дифференциацию инфильтрирующих макрофагов. Местом окислительного повреждения является медиа. Макрофаги меди, особенно многоядерные гигантские клетки, производят факторы роста и регулируют мобилизацию, миграцию и распространение миофибробластов. Это приводит к быстрой гиперплазии и расширению интимы, вызывая окклюзию сосуда. Неоангиогенез, дистанционно регулируемый ИФН α, необходим для поддержания расширения интимы [11].

Гистопатологическое исследование биоптата височной артерии может давать характерную картину. В артериальной стенке выявляются утолщение интимы, сгущение лимфоцитарного воспалительного инфильтрата с активированными макрофагами, многоядерные гигантские клетки и поврежденная эластическая мембрана.

Проявления ГКА охватывают широкий спектр клинических субтипов. Среди них краниальный ГКА с тяжелыми ишемическими осложнениями (потеря зрения, ишемия головного мозга или др.), артерииты крупных сосудов (подключичный и аксиальный стеноз), аортит (аневризма и/или разрыв аорты), системный воспалительный синдром с нестенозирующим васкулитом, а также «изолированная» ревматическая полимиалгия с миалгиями, депрессией, утомляемостью,

ЛЕКЦИИ

анорексией и субклиническим системным васкулитом. Имеются описания ГКА с поражением аорты и легочной артерии с окклюзией одной ее ветви [12], с вовлечением артерий рук и ног (от 3 до 16%) [13], некрозом языка [14], сухим кашлем [15] и другими локализациями.

Смертность больных ГКА, обусловленная инсультом, превышает 75% [16]. Мониторинг антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) у АНЦА-позитивных больных позволяет прогнозировать рецидив симптомов ГКА [17]. Описано всего 9 больных АНЦА-позитивным ГКА, у которых рецидивы возникали в более ранние сроки по сравнению с АНЦА-негативными пациентами [17]. Большинство авторов считают АНЦА специфичными для гранулематоза Вегенера, синдрома Черджа—Стросс и микроскопического полиартериита, у больных же ГКА их выявление скорее исключение [3].

Обнаружено, что провоспалительные цитокины — ФНО α и ИЛ 6 — играют важную роль в патогенезе ГКА. Повышенные уровни тканевых и сывороточных ФНО α и ИЛ 6 при наличии активности болезни коррелируют с острофазовым ответом (СРБ) и его снижением при терапии глюкокортикоидами (ГК) [18, 19]. Аналогично ГКА повышенные уровни сывороточного ИЛ 6 выявлялись при артериите Такаясу и соотносились с активностью болезни [20–22]. Сосудистые воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из макрофагов, CD4 + Т-лимфоцитов и дендритных клеток [23, 24]. Воспалительные инфильтраты отображают различные провоспалительные цитокины (ИЛ 1 β , 6, ФНО α и ИФ γ), хемокины (CCL 2), молекулы адгезии (Е-селектин, молекулы межклеточной адгезии — ИКАМ 1 и сосудистые молекулы клеточной адгезии — VCAM 1) и факторы роста (VEGF, TGF β и PDGF), которые вносят вклад в сосудистое воспаление, повреждение или восстановление и ремоделирование тканей [25]. Увеличение сывороточных концентраций некоторых из этих молекул (например, ИЛ 6, ФНО α , растворимых молекул межклеточной адгезии 1 — sICAM 1) может быть обнаружено у пациентов с активным ГКА [26]. Повышенная экспрессия ФНО α и CCL 2 ассоциируется с персистенцией активности заболевания [27, 28].

Об эффективности лечения судят по совокупности клинических признаков активности в сочетании с СОЭ и СРБ. Однако, по-видимому, более точным показателем активности ГКА является ИЛ 6, что нуждается в проведении специальных исследований.

Головная боль, самый распространенный симптом ГКА, беспокоит 2/3 больных [7]. Перемежающаяся хромота челюсти, болезненность скальпа и потеря зрения отмечаются менее часто, но являются важными для постановки точного диагноза. Есть мнение, что затруднение при открывании рта (перемежающаяся хромота челюсти) — признак острого развития ГКА и неблагоприятного прогноза в отношении поражения органа зрения [29].

В 40% случаев ГКА сопутствует ревматическая полимиалгия — синдром проксимальной миалгии и скованности (наличие боли в области шеи, плечевого и тазового пояса и вследствие этого ограничение их подвижности, мягкий отек кистей и/или стоп — pitting edema, наличие энтезитов, «новой» головной боли, припухание периферических суставов и др.). Нередко, начавшись как ревматическая полимиалгия, в последующем заболевание диагностируется как ГКА,

иногда уже после достижения ремиссии. В связи с этим при диагностике ревматической полимиалгии больной должен находиться под тщательным наблюдением, иначе можно пропустить ГКА — заболевание с более тяжелым прогнозом.

Около трети пациентов страдают синдромом депрессии, который характеризуется лихорадкой, потливостью, недомоганием, анорексией и снижением массы тела [30]. Потеря зрения — наиболее грозное осложнение ГКА. До появления ГК это осложнение развивалось у 30–60% больных [31]. Сегодня, несмотря на широкое применение ГК, утрата зрения по-прежнему может наблюдаться у 14–20% таких пациентов [7, 31]. Церебральный инфаркт (наиболее часто в бассейне вертебробазилярных артерий) при ГКА развивается реже (лишь в 1% случаев) [32, 33].

Потеря зрения (частичная или полная) наступает вследствие артериита с развитием передней ишемической зрительной невротии (ПИЗН) из-за окклюзии коротких задних цилиарных артерий, что вызывает ишемию зрительного нерва. Другими причинами ПИЗН являются воспалительная ишемия сосудистой оболочки глаза (хориоидеи), или заднего зрительного нерва, или (реже) сетчатки. Потеря зрения обычно бывает полная и постоянная (начальная острота зрения — в рамках пальцевого счета или хуже) и выявляется у 54% пациентов с поражением органа зрения [34]. При нелеченом ГКА у 50% больных потеря зрения может быть очень быстрой — в течение нескольких дней—недели [30, 35]. У 44% больных полной потере зрения предшествуют эпизоды преходящей слепоты [31]. У 21,2% больных ГКА она может быть единственным клиническим проявлением [36] без каких-либо системных жалоб.

Диагноз оккультного (скрытого, с преимущественно общими симптомами) ГКА ставят только при высоком индексе подозрения. Возможна диагностика ГКА в удаленном фрагменте аорты при развитии ее аневризмы и отсутствии других признаков заболевания [37].

Для установления диагноза ГКА рекомендуется [38] использовать классификационные критерии (1990) Американской коллегией ревматологов, однако необходимо помнить, что они были разработаны для дифференциации друг от друга системных васкулитов при проведении клинических исследований и не оценивались в реальных клинических условиях. Приводим эти критерии:

- возраст начала болезни старше 50 лет — развитие или обнаружение симптомов у лиц старше 50 лет;
- «новая» головная боль — развитие новой или изменение прежней локализации головной боли;
- патология височной артерии — болезненность височной артерии при пальпации или уменьшение пульсации, не связанное с атеросклерозом сосудов шеи (рис. 2);
- повышение СОЭ >50 мм/ч, определяемое по методу Вестергрена;
- патология артериальной стенки, подтвержденная биопсией, — морфологическое исследование биопсийного материала артерии указывает на васкулит с преобладанием инфильтрации мононуклеарами или воспалительный гранулематоз, многоядерные клетки.

Для установления диагноза ГКА необходимо наличие 3 из 5 критериев. Чувствительность такой диагностики — 93,5%, специфичность — 91,2% [39].

Подозрение на ГКА возникает при сборе клинического анамнеза, физикальном осмотре, изменениях сероло-

Рис. 2. Височная артерия отечная, выступает над поверхностью кожи, при пальпации уплотнена и болезненна (стрелка). Наблюдение автора

гических тестов воспаления (повышение СОЭ, СРБ, тромбоцитоз) [40]. В отдельных случаях полезна цветовая доплеровская ультрасонография височных артерий [41, 42], флюоресцеиновая ангиограмма сетчатки. При недостаточной информативности дуплексного ультразвукового исследования для исключения аневризм аорты используют компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Для визуализации поверхностной височной, затылочной и других артерий может быть выполнена МРТ в режиме ангиографии. При воспалении артерий на томограммах можно увидеть утолщение стенок (при увеличении снимков), «симптом кольца» (четко очерчиваются стенки артерий).

Визуализация сосудов при позитронно-эмиссионной томографии с флюородезоксиглюкозой (ПЭТ 18 F) может выявить ее поглощение сосудами как при ГКА, так и при ревматической полимиалгии. ПЭТ является более чувствительным маркером васкулита, чем биопсия, но ее диагностическое значение находится в процессе изучения [43].

«Золотым» стандартом окончательной диагностики ГКА является биопсия височной артерии (БВА), при которой обычно определяются фокальные или сегментарные воспалительные инфильтраты, пролиферация интимы и заметное повреждение внутренней эластической оболочки, характерны многоядерные гигантские клетки [2, 7, 44]. Скрытые поражения относительно редки (8,5% случаев активного васкулита). Несмотря на выраженное воспаление височных артерий, оно может быть сегментированным, и биопсийный материал может включать в себя только участок со скрытым поражением. В этом случае прибегают к иммунному цитохимическому окрашиванию на воспалительные клетки (лейкоцитарный общий антиген — LCA — и CD 15) сегментов височной артерии со скрытым поражением, которое помогает идентифицировать воспалительные клеточные инфильтраты [45].

БВА обязательна при подозрении на ГКА и для установления окончательного диагноза должна быть выполнена вскоре после начала терапии ГК. Потеря зрения может

произойти внезапно и безвозвратно, поэтому лечение нельзя откладывать до проведения биопсии. Немедленно начатое лечение ГК не препятствует ее выполнению, так как характерные гистологические изменения могут выявляться в течение нескольких недель после его начала [46]. Такая же позиция изложена в рекомендациях EULAR (2009) [47] по ведению больных с васкулитами крупных сосудов: «необходимо каждый раз проводить БВА при подозрении на ГКА. Планируемая биопсия не является поводом для задержки начала терапии. При этом биопсия должна быть выполнена на стороне поражения (уровень доказательности — 3, сила рекомендации — 3)».

Протяженность участка артерии, взятого при биопсии, должна быть не менее 1 см, при этом отрицательный результат патоморфологического исследования не отвергает диагноза ГКА (при наличии других критериев) и в то же время не служит поводом для повторной биопсии. Отказ от проведения биопсии или невозможность ее выполнения не является причиной для задержки начала терапии. В литературе появляется все больше исследований, демонстрирующих ассоциацию между результатами БВА у больных ГКА и проявлениями васкулита по данным ультразвуковой доплерографии, МРТ, ПЭТ, которые уже рекомендованы для диагностики артериита Такасу и являются важными для подтверждения диагноза васкулита и оценки его активности. Ценность этих методов состоит также в том, что они позволяют выявить возможные скрытые причины общих симптомов, включая новообразования, хотя есть публикации, подтверждающие сомнению диагностические возможности оценки васкулита этими методами.

Таким образом, заподозрить ГКА позволяют следующие симптомы: жалобы на головную боль, перемежающаяся хромота челюсти, болезненность скальпа и потеря зрения (последние три признака являются менее частыми, но важны для диагностики). Около трети пациентов имеют общие симптомы: характерную изнуряющую лихорадку, потливость, недомогание, анорексию и потерю массы тела.

Преходящее ухудшение остроты зрения, слуха, признаки нарушения мозгового кровообращения, другие сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, стенокардия, перемежающаяся хромота, перемежающаяся хромота челюсти, длительный сухой кашель, другие проявления поражения органных артерий) при высокой воспалительной активности по лабораторным данным, с одной стороны, позволяют заподозрить ГКА, а с другой — объяснить многообразие его клинических проявлений. Наиболее серьезные осложнения ГКА — потеря зрения и нарушение мозгового кровообращения.

БВА обязательна для установления диагноза ГКА, не является поводом для задержки начала терапии, выполняется на стороне поражения. Положительным ее результатом считаются наличие в стенке сосуда клеточных инфильтратов, пролиферация интимы и заметное повреждение внутренней эластической оболочки, характерны многоядерные гигантские клетки. Отрицательный результат не отвергает диагноза ГКА и в то же время не является поводом для повторной биопсии. Своевременная диагностика ГКА необходима для возможно более раннего начала лечения с целью предупреждения грозных осложнений (потеря зрения, нарушение мозгового кровообращения).

ЛЕКЦИИ

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Рекомендации по ведению больных васкулитами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Совр ревматол* 2009;2:5–9.
2. Eberhardt R.T., Dhady M. Giant cell arteritis: diagnosis, management, and cardiovascular implications. *Cardiol Rev* 2007;15:55–61.
3. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых. М.: МЕДпресс-информ, 2010:6–86.
4. Unwin B., Williams C.M., Gilliland W. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Am Fam Physician* 2006;74:1547–54.
5. Hunder G.G. Epidemiology of giant cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl. 2):SII79–SII82.
6. Gonzalez-Gay M.A., Vazquez-Rodriguez T.R., Lopez-Diaz M.J. et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthr Car Res* 2009;61(10):1454–61.
7. Salvarani C., Cantini F., Bolardi L. et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261–71.
8. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthr Res Ther* 2009;11:229doi:10.1186/ar2669.
9. Smith C.A., Fidler W.J., Pinals R.S. The epidemiology of giant cell arteritis: report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthr Rheum* 1983;26:1214–9.
10. Boesen P., Sorensen S.F. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county: a prospective investigation 1982–1985. *Arthr Rheum* 1987;30:294–9.
11. Weyand C.M., Ma-Krupa W., Goronzy J.J. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Autoimmun Rev* 2004;3:46–53.
12. Schett G., Winkler S., Hollenstein U. et al. Obstruction of the pulmonary artery by granulomatous vasculitis: a clinical, morphological, and immunological analysis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(5):463–7.
13. Assie C., Marie I. Giant cell arteritis - related upper/lower limb vasculitis. *Presse Med* 2011;40(2):151–61.
14. Poller D., Wyk Q., Jeffrey M. The importance of skip lesions in temporal arteritis. *J Clin Pathol* 2000;53(2):137–9.
15. Zenone T., Puget M. Dry cough is a frequent manifestation of giant cell arteritis. *Rheumatol Int* 2012. [Epub ahead of print].
16. Kumar A., Costa D.D. Insidious posterior circulation stroke with rapid deterioration due to vertebral giant cell arteritis. *Age Ageing* 2007;36:695–7.
17. Gil H., Mauny F., Meaux-Ruault N. et al. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis. *Rev Med Int* 2008;29(10):780–4.
18. Emilie D., Liozon E., Crevon M.C. et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum Immunol* 1994;39:17–24.
19. Roche N.E., Fulbright J.W., Wagner A.D. et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 1993;36:1286–94.
20. Park M.C., Lee S.W., Park Y.B. et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology* 2006;45:545–8.
21. Nishimoto N., Nakahara H., Yoshio-Hoshino N. et al. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthr Rheum* 2008;58:1197–200.
22. Visvanathan S., Rahman M.U., Hoffman G.S. et al. Cid Tissue and serum markers of inflammation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis — a prospective longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(11):2061–70.
23. Banks P.M., Cohen M.D., Ginsburg W.W. et al. Immunohistologic and cytochemical studies of temporal arteritis. *Arthr Rheum* 1983;10:1201–7.
24. Cid M.C., Campo E., Ercilla G. et al. Immunohistochemical analysis of lymphoid and macrophage cell subsets and their immunologic activation markers in temporal arteritis. Influence of corticosteroid treatment. *Arthr Rheum* 1989;32:884–93.
25. Martinez-Taboada V.M., Alvarez L., RuizSoto M. et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine* 2008;44:207–20.
26. Hernandez-Rodriguez J., Garcia-Martinez A., Casademont J. et al. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. *Arthr Rheum* 2002;47:29–35.
27. Hernandez-Rodriguez J., Segarra M., Vilardell C. et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements of giant cell arteritis. *Rheumatology* 2004;43:294–301.
28. Cid M.C., Hoffman M.P., Hernandez-Rodriguez J. et al. Association between increased CCL2 (MCP-1) expression in lesions and persistence of disease activity in giant-cell arteritis. *Rheumatology* 2006;45:1356–63.
29. Nir-Paz R., Gross A., Chajek-Shaul T. Reduction of jaw opening (trismus) in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(9):832–33. doi: 10.1136/ard.61.9.832.
30. Weyand C.M., Goronzy J.J. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505–15.
31. Gonzales-Gay M.A., Blanco R., Rodriguez-Valverde V. et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthr Rheum* 1998;41:1497–504.
32. Rahman W., Rahman F.Z. Major review — giant cell (temporal) arteritis: an overview and update. *Surv Ophthalmol* 2005;50:415–28.
33. Sandercock P.A., Warlow C.P., Jones J.N. et al. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1989;298:75–80.
34. Hayreh S.S., Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica* 2003;217:239–59.
35. Birkhead N.C., Wagoner H.P., Schick R.M. Treatment of temporal arteritis with adrenal corticosteroids: results in 55 cases in which lesion was proven at biopsy. *JAMA* 1958;163:821–7.
36. Hayreh S.S., Podhajsky P.A., Zimmerman B. Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am J Ophthalmol* 1998;125:521–6.
37. Lee A., Luk A., Phillips K.R. et al. Giant cell aortitis: a difficult diagnosis assessing risk for the development of aneurysms and dissections. *Cardiovasc Pathol* 2011. Epub ahead of print.
38. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008:565–7.
39. Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 1990;33:1122–8.
40. Melson M., Weyand C., Newman N.J. et al. The diagnosis of giant cell arteritis. *Rev Neurol Dis* 2007;4:128–42.
41. Medeiros D.A., Miguel E. A ecografia doppler com cor no diagnostico da arterite das celulas gigantes/ Orgao Oficial Da Sociedade Portuguesa De Reumatologia. *Acta Reumatol Port* 2009;34:183–9.
42. Selves A.M., Espana-Gregori E., Tembl J. et al. Doppler ultrasound and giant cell arteritis. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:1383–4.
43. Blockmans D., de Ceuninck L., Vanderschueren S. et al. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. *Arthr Rheum* 2006;55:131–7.
44. Gonzalez S.O., Arriaga B.A., Cabeza M.A. et al. Rare complication in a patient with giant cell arteritis. *An Sist Sanit Navar* 2010;33(3):327–30.
45. Weyand C.M., Goronzy J.J. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160–9.
46. Achkar A.A., Lie J.T., Hunder G.G. et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Int Med* 1994;120:987–92.
47. Mukhtyar C., Guilevin L., Cid M.C. et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;3:318–23.