

Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы

Бекетова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 14.08.17



Бекетова Т.В. – ведущий научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

Необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения артериита Такаясу (АТ), прогресс в представлениях о механизмах заболевания и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологическую практику создали предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии АТ с использованием ГИБП, связанных с ингибированием интерлейкина 6 (ИЛ6).

Представлены два собственных наблюдения применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при АТ осложненного течения. Проанализированы результаты лечения ТЦЗ по данным предварительных исследований у 115 больных АТ, опубликованных в 30 источниках литературы, а также результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) III фазы по изучению безопасности и эффективности ТЦЗ у 18 больных рефрактерным АТ.

В одном собственном наблюдении с длительным анамнезом АТ осложненного течения контроль активности АТ и снижение дозы глюкокортикоидов в результате применения ТЦЗ способствовали благополучному течению беременности и родов. Во втором случае, с дебютом АТ и очаговым туберкулезом легких, назначение на фоне противотуберкулезных препаратов монотерапии ТЦЗ в течение 6 мес позволило контролировать АТ и добиться излечения туберкулеза.

Согласно данным предварительных исследований, в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных АТ, в том числе при рефрактерном течении. В соответствии с РПКИ безрецидивная выживаемость через 6 мес поддерживающего лечения ТЦЗ выше, чем в группе плацебо (51 и 23% соответственно), но различия не достигли статистической значимости ($p=0,0596$). В связи с возможностью рецидива АТ у пациентов, получающих лечение ТЦЗ, целесообразно сочетать его с назначением цитостатиков, прежде всего метотрексата.

Применение ингибиторов ИЛ6 следует рассматривать как потенциально эффективный и относительно безопасный инновационный (off-label) метод лечения АТ при рефрактерном течении, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, что требует дальнейшего изучения с проведением более масштабных рандомизированных клинических испытаний. Поскольку в настоящее время не существует универсального способа визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов при АТ, для стандартизации последующих клинических исследований ГИБП требуется совершенствование методов оценки эффективности лечения АТ, при этом мониторинг активности АТ должен включать комплексную оценку клинических данных, современных лабораторных биомаркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Ключевые слова: артериит Такаюсу; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаюсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536-548.

INNOVATIVE TREATMENTS FOR TAKAYASU'S ARTERITIS: A FOCUS ON INTERLEUKIN-6 INHIBITORS. THE AUTHORS' EXPERIENCE WITH TOCILIZUMAB AND A REVIEW OF LITERATURE

Beketova T.V.¹, Nasonov E.L.²

The need for further improvement of treatments for Takayasu's arteritis (TA), the progress in understanding the mechanisms of the disease, and the introduction of biological agents (BA) in rheumatology practice have created preconditions for developing a new TA pharmacotherapy using BA associated with interleukin 6 (IL-6) inhibition.

The authors describe their two own cases of tocilizumab (TCZ) use for complicated TA. They analyze the results of TCZ treatment by the data of preliminary trials in 115 patients with TA, which have been published in 30 literature sources, as well as the results of Phase III double-blind, randomized placebo-controlled trials (RPCTs) of the safety and efficacy of TCZ in 18 patients with refractory TA.

In one case with a long history of complicated TA, the control of TA activity and the reduction in the dose of glucocorticoids due to TCZ use contributed to the favorable course of pregnancy and labor. In the other case with the onset of TA and focal pulmonary tuberculosis (TB) treated with anti-TB drugs during TCZ monotherapy for 6 months could control TA and achieve TB cure.

Preliminary trials showed that TCZ treatment-induced remission or improvement was observed in 85% of patients with TA, including that with a refractory course. RPCTs indicated that the relapse-free survival after 6-month maintenance treatment with TCZ was higher than that in the placebo group (51 and 23%, respectively); but the differences failed to reach statistical significance ($p = 0.0596$). Due to the fact that a recurrence of TA can occur in patients treated with TCZ, it is appropriate to combine this drug with cytostatic drugs, methotrexate in particular.

The use of IL-6 inhibitors should be considered as a potentially effective and relatively safe innovative (off-label) treatment for refractory TA in patients with intolerance or contraindications to standard therapy, which requires further larger randomized clinical trials. Since now there is no universal imaging method that could provide comprehensive information on the status of vessels in TA; the standardization of future clinical trials of BAs requires the improvement of methods for evaluating the efficiency of treatment for TA; moreover, monitoring of disease activity should include a comprehensive assessment of clinical data, current laboratory biomarkers, and instrumental imaging techniques, primarily non-invasive ones.

Key words: Takayasu's arteritis; interleukin 6; tocilizumab.

For reference: Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):536-548 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-536-548>

Артериит Такаюсу (АТ) – заболевание из группы системных васкулитов (СВ) с поражением крупных сосудов, как правило, развивающееся у пациентов моложе 50 лет и характеризующееся артериитом, часто гранулематозным, с преимущественным поражением аорты и/или ее главных ветвей [1].

Этиология АТ неизвестна, обсуждается влияние генетических факторов, при этом АТ рассматривают как типичную болезнь HLA I класса, в отличие от другой формы СВ крупных сосудов – гигантоклеточного артериита (ГКА), который связывают с HLA II класса [2–4]. Продемонстрирована связь АТ с HLA-Bw52, HLA-B39 [3, 5] и отмечено, что пациенты с аллелью HLA-B52 хуже отвечают на стандартное лечение иммунодепрессантами и нуждаются в назначении ГИБП [6].

Редкость АТ, вариабельность локализаций поражения [7] и отсутствие стандартных надежных инструментальных или лабораторных маркеров активности [8] объясняют отсутствие до недавнего времени контролируемых рандомизированных исследований при АТ. Основанное на результатах ретроспективных наблюдательных исследований стандартное лечение глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками, прежде всего метотрексатом (МТ) [9], может быть недостаточным для достижения полной устойчивой ремиссии АТ. Так, D. Freitas и соавт. [10] при инструментальном обследовании на фоне лечения ГК и МТ в 75% случаев выявляли прогрессирование заболевания с новой локализацией сосудистого поражения. По данным разных авторов, при снижении дозы ГК у 22–72% больных АТ развиваются рецидивы [11–13]. В свою очередь осложнения терапии ГК могут конкурировать по тяжести с основным заболеванием; кроме того, применение ГК существенно ограничено при вторичной артериальной гипертензии у больных с поражением почечных артерий.

У пациентов с клинически значимыми нарушениями кровотока применяют хирургическое лечение, при критическом стенозировании артерий используют ангиопластику 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. Вместе с тем при рутинном обследовании активность заболевания может быть неочевидна, сегментарное воспаление сосудистой стенки порой протекает субклинически и не сопровождается лабораторной воспалительной активностью, что может приводить к неэффективности хирургического лечения. Так, по данным К. Maksimowicz-McKinnon и соавт. [13], несмотря на первоначально успешные результаты сосудистых операций, в дальнейшем рецидивирующий стеноз развивается в 78% случаев ангиопластики и у 36% больных после выполнения шунтирования/реконструктивного вмешательства. По результатам наблюдения М. Isobe и соавт. [14], через 3–6 лет после шунтирования окклюзия или рестеноз наблюдаются у 8–31% больных АТ.

Необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения АТ, прогресс в представлениях о ключевых механизмах патогенеза СВ и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологии в последние годы создали предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии АТ с использованием ГИБП, прежде всего связанного с ингибированием интерлейкина 6 (ИЛ6).

Значение ИЛ6 как потенциальной мишени для лечения АТ подтверждается присутствием выраженной экспрессии ИЛ6 в тканях аорты и крупных сосудов у больных АТ [15, 16] и повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ6 и его растворимого рецептора [16–21], при этом уровень сывороточного растворимого рецептора ИЛ6 кор-

релирует с активностью АТ [21]. Интересно, что, в отличие от АТ, при ГКА отмечена корреляция активности с ИЛ6, а не с его растворимыми рецепторами.

Начиная с 2008 г. [22] тоцилизумаб (ТЦЗ), рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1, который селективно связывается с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ6, подавляя классический и транс-сигнальный рецепторные пути ИЛ6, успешно применяются для лечения отдельных случаев АТ, прежде всего рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания. Недавно представлены первые результаты небольшого японского двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) III фазы [23], в котором изучались безопасность и эффективность ТЦЗ для поддержания ремиссии рефрактерного АТ.

Представляем два собственных наблюдения применения ТЦЗ при АТ осложненного течения с ограничением возможностей использования ГК и цитостатиков. ТЦЗ назначали после взвешенного анализа соотношения пользы и риска препарата, который для лечения АТ еще не лицензирован (off-label). Решение о применении ТЦЗ было одобрено комиссией ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по назначению терапии ГИБП.

Также проанализированы результаты применения ТЦЗ у 115 больных АТ по данным предварительных исследований, опубликованных в 30 доступных источниках литературы в виде небольших серий или отдельных наблюдений [6, 22, 24–51].

Приводим собственные наблюдения.

Пациентка 3., больна с 13 лет, когда появилась рецидивирующая узловатая эритема, артралгии. Через 12 лет, с 2008 г., присоединилась лихорадка до 39 °С, повышение артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст., головные боли, обмороки до 7 раз в сутки, онемение левой руки. В сентябре 2008 г. при обследовании во время первой беременности по данным доплеровского ультразвукового исследования (УЗИ) выявлен стеноз общей сонной артерии до 70%. Беременность прервана по медицинским показаниям.

При обследовании в декабре 2008 г. уровень С-реактивного белка (СРБ) — 34 мг/л, признаки гиперкоагуляции, при селективной ангиографии подтверждено наличие стеноза левой общей сонной артерии (СА) до 70%, наружной СА в устье — до 80%. Диагностирован АТ. В отделении сосудистой хирургии г. Чебоксары выполнено экплантопротезирование левой общей СА, после хирургического лечения состояние значительно улучшилось, но сохранялись слабость, онемение в левой руке. Терапия включала курантил и тромбо АСС.

В январе 2011 г., во время второй беременности, на сроке 6 нед диагностирована окклюзия протеза левой общей СА с сохранением кровотока по левой внутренней и наружной СА. Наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния, возобновление обмороков, головокружения, онемение пальцев левой руки, нестабильное АД с повышением до 210/100 мм рт. ст. На протяжении всей беременности проводили лечение клексаном 40 мг/сут. С марта 2011 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В сентябре 2011 г. — благополучные преждевременные роды на сроке 36 нед с родоразрешением кесаревым сечением. После родов отмечалась артериодиния, по данным цветового доплеровского УЗИ присоединился протяженный стеноз ле-

вой внутренней СА до 50%. Признаки поражения брюшной аорты и ее ветвей отсутствовали. Назначен преднизолон 30 мг/сут с плохой субъективной переносимостью, эпизодами повышения АД. МТ 10 мг после однократного введения отменен в связи с повышением уровней трансаминаз, тошнотой, диареей и назначен азатиоприн (АЗА) 100 мг/сут, лечение которым в дальнейшем также осложнялось диспепсией. Клексан 80 мг/сут. Несмотря на проводимое лечение, нарастали УЗ-признаки протяженного стеноза левой внутренней СА до 80%, присоединилось утолщение стенки левой наружной СА в устье.

В августе 2012 г. был присоединен ТЦЗ 8 мг/кг с интервалом между первым и вторым введениями 2 нед, далее — 4 нед, последняя инфузия — в декабре 2012 г. Через месяц лечения ТЦЗ уровень СРБ — 1,8 мг/л, СОЭ — 9 мм/ч, тромбоциты — $349 \cdot 10^9$ /л. В дальнейшем, несмотря на улучшение самочувствия и нормальный уровень СРБ, по данным доплеровского УЗИ, присоединяются окклюзии внутренней и наружной СА слева, признаки поражения артерий другой локализации отсутствовали. При исследовании генетических маркеров тромбофилии выявлены множественные гетерозиготные мутации в генах фибриногена γ , метиленфолатредуктазы, ингибитора активатора плазминогена I, тромбоспондина 4, гликопротеина 3 и гомозиготная мутация в гене эпоксицикредуктазы витамина К.

В марте 2013 г. в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко успешно выполнено подключично-общесонное протезирование с восстановлением магистрального кровотока по внутренней и наружной СА слева. В раннем послеоперационном периоде отмечен субфебрилитет, СРБ — 108 мг/л, тромбоциты — $644 \cdot 10^9$ /л, гиперкоагуляция, прокальцитониновый тест отрицательный. При гистологическом исследовании артерий выявлены очаги склероза и гиалиноза, в интима диффузные лимфогистиоцитарные инфильтраты, сужение и деформация vasa vasorum с единичными лимфоцитарными инфильтратами, в периваскулярном пространстве — единичные лимфоциты и плазматические клетки. Лечение включало преднизолон 40 мг/сут, АЗА 75 мг/сут, клексан 120 мг/сут. В мае 2013 г. при обследовании: уровень СРБ — 0,9 мг/л, СОЭ — 14 мм/ч, тромбоциты — $470 \cdot 10^9$ /л, по данным цветового доплеровского УЗИ, сосудистый протез проходим. Была возобновлена терапия ТЦЗ 8–6 мг/кг с интервалом в 4 нед, назначен микофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут, который в дальнейшем был отменен из-за плохой субъективной переносимости, доза преднизолона постепенно снижена до 20 мг/сут. Через 6 мес, в ноябре 2013 г., на фоне стабильного отсутствия гиперпродукции СРБ и ИЛ6 при доплеровском УЗИ диагностирован тромбоз сосудистого протеза.

В декабре 2014 г. выполнена магнитно-резонансная (МР) ангиография, подтвердившая левостороннюю окклюзию общей СА, внутренней СА и наружной СА, без признаков поражения артерий другой локализации. В этот же период пациентка перенесла лапароскопическую холецистэктомию по поводу острого калькулезного холецистита.

В феврале 2015 г. рецидивировали выраженные герпетические высыпания на губах и правой щеке, при цветовом доплеровском УЗИ брахиоцефальных артерий — без отрицательной динамики, лабораторная воспалительная активность отсутствовала (СРБ — 4 мг/л, СОЭ — 9 мм/ч, тромбоциты — $230 \cdot 10^9$ /л). В марте 2015 г. терапия ТЦЗ была прекращена. В апреле 2015 г. при цветовом доплеровском УЗИ брахиоцефальных артерий картина по-прежнему стабильна.

На фоне нерегулярных с 2008 г. менструаций в мае 2015 г. диагностирована третья беременность на сроке 16 нед, продолжено поддерживающее лечение метипредом 8–12 мг/сут и клексаном 40 мг/сут. В июне 2015 г. сохранялись нормальные значения тромбоцитов, СРБ, ИЛ6. В ноябре 2015 г. — благополучные своевременные роды на сроке 37 нед, родоразрешение кесаревым сечением.

Вскоре после родов, в декабре 2015 г., на фоне поддерживающего лечения метипредом 16 мг/сут возобновлена терапия ТЦЗ 8–6 мг/кг с интервалом 4 нед, продолжавшаяся по апрель 2016 г. После инфузий ТЦЗ отмечалась преходящая выраженная слабость. В июне 2016 г. при доплеровском УЗИ брахиоцефальных сосудов отрицательная динамика отсутствовала, доза метипреда снижена до 12 мг/сут.

В представленном наблюдении с длительным естественным течением АТ (15 лет без иммуносупрессивной терапии) и присутствием генетических маркеров тромбофилии эффект повторных курсов ТЦЗ сложно оценить. С одной стороны, развился тромбоз с полной окклюзией ранее установленного протеза, на что могло оказывать влияние наличие множественных мутаций генов факторов свертывания крови. С другой стороны, отсутствие поражения артерий другой локализации, улучшение самочувствия, нормализация уровня СРБ на фоне лечения ТЦЗ свидетельствуют об эффективном подавлении воспалительного процесса, что, несомненно, способствовало благополучному исходу беременности и родов.

У пациентки М., 22 лет, с апреля 2012 г. после респираторной инфекции сохранялся кашель, при обследовании в мае 2012 г. в ЦНИИ туберкулеза РАМН диагностирован очаговый туберкулез верхней доли правого легкого, назначено лечение пиразинамидом, рифампицином, этамбутолом. Вскоре присоединилась общая слабость, повышение температуры тела до 38 °С, боли в верхних конечностях, головные боли, однократно обморок. При обследовании АД справа — 85 мм рт. ст., слева — 70 мм рт. ст., уровень СРБ — 21,2 мг/л, при доплеровском УЗИ — картина двусторонних стенозов общих СА до 40–45%, подключичных артерий — до 55–70%.

С февраля 2013 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Диагностирован АТ. В марте 2013 г. после совместного консилиума с фтизиатрами ЦНИИ туберкулеза, в связи с резким ограничением возможностей применения ГК и потенциально более благоприятным профилем безопасности, присоединен ТЦЗ 8 мг/кг с интервалом 4 нед, всего 6 инфузий, до августа 2013 г. В результате лечения отмечен положительный эффект с исчезновением лихорадки, значительным уменьшением боли в руках, отсутствием обмороков, нормализацией уровня СРБ.

С сентября 2013 г., через 2 мес после последней инфузии ТЦЗ, — прогрессирующее ухудшение самочувствия в виде общей слабости, повышения температуры тела до 38 °С, миалгий, одышки, сердцебиений, головных болей. При обследовании в ЦНИИ туберкулеза при компьютерной томографии (КТ) — картина плевроапикальных спаек и локального фиброза в сегменте S_{II} правого легкого, проба Манту отрицательная, констатировано излечение от туберкулеза.

В ноябре 2013 г. при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: СРБ — 32,5 мг/мл, СОЭ — 38 мм/ч, тромбоциты — $354 \cdot 10^9$ /л, при доплеровском УЗИ — признаки прогрессирования АТ (табл. 1) с присоединением стеноза брахиоцефального ствола, внутренних СА, правой наружной СА, прогрессированием стеноза общих СА, правой подключичной артерии, утолщение стенок брюшной аорты и ее основных висцеральных ветвей без признаков стеноза, но отмечено восстановление магистрального кровотока в левой подключичной артерии (до лечения ТЦЗ стеноз — 55%). Диагностирован рецидив АТ с прогрессированием стеноза и появлением новых участков поражения.

Индукционное лечение АТ продолжено ритуксимабом (РТМ) суммарно 2 г (с премедикацией метипредом 500 мг) в сочетании с фраксипарином, затем Тромбо АСС и превентивным назначением моксифлоксацина 400 мг/сут с положительным эффектом, улучшением самочувствия и небольшой положительной динамикой через 3 мес по данным доплеровского УЗИ брахиоцефальных сосудов (см. табл. 1). В феврале 2014 г. при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) / КТ получены свидетельства воспалительных изменений в стенках СА с обеих сторон, брахиоцефального ствола, подключичных артерий с обеих сторон, всех отделов грудной аорты. Из-

Таблица 1 Динамика изменений в брахиоцефальных артериях на фоне последовательного лечения ТЦЗ и РТМ у пациентки М. (собственное наблюдение)

Локализация поражения	До лечения ТЦЗ (март 2013 г.)	Через 3 мес после отмены ТЦЗ, до РТМ (ноябрь 2013 г.)	Через 3 мес после лечения РТМ (март 2014 г.)	Через 6 мес после лечения РТМ (июнь 2014 г.)
Брахиоцефальный ствол	—	Стеноз 50–55%	Стеноз 40–45%	Стеноз 30%
Общая СА:				
справа	Стеноз 45%	Стеноз 80%	Стеноз 80–85%	Стеноз 65–70%
слева	Стеноз 40%	Стеноз 65%	Стеноз 50%	Стеноз 45%
Внутренняя СА:				
справа	—	Стеноз 65–70%	Стеноз 70–75%	Стеноз 60%
слева	—	Стеноз 35%	Стеноз 35%	Стеноз 50%
Наружная СА:				
справа	—	Стеноз 40%	Стеноз 50%	Стеноз 50%
слева	—	—	Стеноз 35%	Стеноз 50%
Подключичная артерия:				
справа	Стеноз 55%	—	Стеноз 40–45%	—
слева	Стеноз 70%	Стеноз 85%	Стеноз 70%	—
Подмышечная артерия:				
справа	—	Стеноз 30–40%	Стеноз 30–35%	—
слева	—	Стеноз 60%	Стеноз 50%	—

менения в брюшном отделе аорты и ее ветвях отсутствовали. Через 6 мес после назначения РТМ при доплеровском УЗИ отмечена дальнейшая положительная динамика с восстановлением магистрального кровотока в подключичных и подмышечных артериях, уменьшением стеноза брахиоцефального ствола, правой внутренней СА.

Несмотря на недостаточный эффект монотерапии ТЦЗ, несомненным доказательством его эффективности является, с одной стороны, восстановление магистрального кровотока в правой подключичной артерии, что сопровождалось улучшением самочувствия с нормализацией температуры тела, исчезновением болей в руках и отсутствием обмороков, снижением СРБ, а с другой – отрицательная динамика вскоре после прекращения инфузий ТЦЗ. Недостатком наблюдения стало отсутствие данных инструментального исследования сосудов перед отменой ТЦЗ, связанное с проживанием пациентки в отдаленном регионе. Контроль активности АТ с исключением ГК и цитостатиков на фоне терапии ТЦЗ позволил добиться излечения туберкулеза легких. Таким образом, общий эффект терапии в данном случае можно рассматривать как положительный, но определенно недостаточный.

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных артериитом Такаясус по данным предварительных исследований

В 30 литературных источниках [6, 22, 24–51] были обнаружены сообщения в общей сложности о 115 больных АТ, получавших лечение ТЦЗ, как правило, для индукции ремиссии. Большинство публикаций содержали единичные наблюдения, в четырех исследованиях представлены небольшие серии из 10–16 пациентов [32, 40, 43, 50]. ТЦЗ применяли, как правило, в дозе 8 мг/кг с интервалом 4 нед, длительностью от 1 до 45 мес. Основные сведения о пациентах из предварительных исследований и двух собственных наблюдений представлены в табл. 2. В большинстве случаев это были женщины, возраст которых варьировал от 6 до 63 лет (в среднем – 28 лет), с длительностью заболевания от 3 мес до 15 лет (в среднем – 4 года).

Из 117 пациентов 103 (88%) имели рефрактерное течение АТ, в 10 (8,5%) случаях ТЦЗ назначали в качестве препарата первой линии. Помимо ГК до назначения ТЦЗ у 3/4 больных применяли цитостатики или другие ГИБП, наиболее часто – ингибиторы ФНО α , МТ, ММФ, ЦФ, реже – АЗА, в единичных случаях – РТМ, АНА, ЦсА, ТАК, СИР. О предшествующем лечении ингибиторами ФНО α сообщают 19 источников, преобладал ИНФ, чаще назначали АДА или ЭТЦ. Для оценки эффективности лечения использовали различные инструментальные методы визуализации, острофазовые показатели (СОЭ, СРБ), клинические данные.

В результате лечения ТЦЗ в большинстве случаев (99 из 117; 84,6%), отмечен полный (ремиссия) или частичный (улучшение) ответ, в том числе подтвержденный результатами инструментальных исследований. В шести случаях, включая одно собственное наблюдение, можно говорить о полной или частичной эффективности монотерапии ТЦЗ [27, 28, 36]. Лечение ТЦЗ сопровождалось снижением уровня СРБ с 27 (1–127) до 2 (0–111) мг/л [значения представлены в виде: среднее (min–max)]. В большинстве случаев была уменьшена доза преднизолона с 20 (3,75–80)

до 5 (0–35) мг/сут, в том числе примерно у каждого десятого пациента ГК были отменены, как и цитостатики в каждом втором случае.

Рецидивы АТ в период лечения ТЦЗ или непосредственно вскоре после его отмены отмечены у 16 (14,5%) больных, что могло сопровождаться высокой лабораторной воспалительной активностью [42]; в ряде случаев рецидив сочетался с положительной динамикой на отдельных участках пораженных сосудов. Отмечено развитие рецидива после перевода на подкожный способ введения ТЦЗ [49] или после увеличения интервала между инфузиями ТЦЗ.

Случаи неэффективного применения ТЦЗ описаны в семи источниках у 18 пациентов [6, 33, 35, 40, 43, 46, 50], при этом присутствовала тенденция к длительному анамнезу заболевания (4–8 лет), в большинстве сообщений (в пяти из семи) ранее применяли ингибиторы ФНО α .

Среди доступных для анализа из 18 источников 35 случаев назначения ТЦЗ после лечения ингибиторами ФНО α полная или частичная эффективность отмечена у 30 (85,7%) больных, что было сопоставимо с результатами общей группы. В трех случаях после применения ингибиторов ФНО α активная стадия АТ протекала без повышения уровня СРБ, при этом последующая эффективность ТЦЗ была подтверждена результатами инструментального обследования [47–49].

НР на фоне лечения ТЦЗ отмечены в 29,2% (33 из 113) проанализированных случаев АТ, в том числе серьезные НР – у 15%, среди последних преобладали инфекции (у 8% пациентов), чаще респираторные; случаи туберкулеза отсутствовали. В единичных наблюдениях серьезными НР были панкреатит, кожные высыпания, рак молочной железы. У трех пациентов в одном исследовании [50] после первой инфузии ТЦЗ отмечена выраженная боль в шее (каротидиния), послужившая причиной отмены лечения. В 5 случаях (4,3%) на фоне лечения ТЦЗ развилась нейтропения [31, 37, 40, 41, 48], в том числе у двух больных она была расценена как тяжелая, у одной пациентки отмечена тромбоцитопения. Повышение уровней трансаминаз описано у четырех больных, что у одного из них отнесено к серьезным НР. У 11 из 117 пациентов (9,4%) лечение ТЦЗ было прекращено из-за НР или неэффективности. Летальные исходы отсутствовали.

Таким образом, по данным проведенного анализа объединенной когорты из 117 больных АТ преимущественно рефрактерного течения, в результате лечения ТЦЗ в 84,6% случаев была достигнута ремиссия или отмечена положительная динамика, в том числе при инструментальном исследовании сосудов, что сочеталось с удовлетворительным профилем безопасности лечения, невысокой частотой серьезных НР (15%). Вместе с тем при назначении ТЦЗ по-прежнему не решена проблема рецидивов, которые на фоне лечения ТЦЗ наблюдались в 14,5% случаев АТ.

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных артериитом Такаясус в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы

В двойном слепом РПКИ III фазы, представленном японскими исследователями, изучались безопасность и эффективность ТЦЗ для поддержания ремиссии рефрактерного АТ [23]. В группы ТЦЗ и плацебо (ПЛ) были включены по 18 больных АТ со средней длительностью за-

Таблица 2 Эффективность и безопасность ТЦЗ при АТ, по данным предварительных исследований

№ п/л	Авторы, год, источник	Число больных (вариант АТ)	Средний возраст больных, годы	Средняя длительность болезни, годы	Предшествующая терапия		Лечение ТЦЗ, доза, длительность	СРБ после ТЦЗ, мг/л	Лечение во время ТЦЗ		Общая эффективность лечения ТЦЗ (полная и частичная), рецидивы*	НР	
					ГК, доза ПРЭД	цитостатики, другие ГИБП			ГК, доза ПРЭД	цитостатики, другие ГИБП		серьезные	другие
1.	Nishimoto N. и соавт., 2008 [22]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	20	5	1/1, 30 мг	1/1, МТ, ЦФ, АЗА, ЦсА, ММФ	4–8 мг/кг, 45 мес	0	1/1, 7,5 мг	0/1	1/1 – эффе-ктивно	Нет	1/1, 1 – вирусная инфекция
2.	Seitz M. и соавт., 2011 [24]	2 (2 – рефрак-терный АТ)	33,5	4,8	2/2, 35 мг	1/2, 1 – МТ, 1 – АЗА, 1 – ИНФ	8 мг/кг, 6 мес	<3	2/2, 6,25 мг	0/2	2/2 – эффе-ктивно, 1 – рецидив	Нет	Нет
3.	Bavo Manchero V. и соавт., 2012 [25]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	6	3	1/1, 30 мг	1/1, МТ, ЦФ, ЭТЦ, ИНФ, ММФ	8 мг/кг, 24 мес	0	0/1	1/1, ММФ	1/1 – эффе-ктивно	Нет	Нет
4.	de Kruif M. и соавт., 2012 [26]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	63	3,5	1/1, 3,75 мг	1/1, МТ, АЗА, ИНФ	8 мг/кг, 6 мес	<5	1/1, 5 мг	1/1, АЗА	1/1 – эффе-ктивно	1/1, абсцесс легкого	Нет
5.	Unizony S. et al., 2012 [27]	2	41,5	2,3	1/2, 5 мг	1/2, 1 – ИНФ	8 мг/кг, 9,5 мес	3	0/2	0/2	2/2 – эффе-ктивно	Нет	Нет
6.	Salvarani C. и соавт., 2012 [28]	2 (1 – рефрак-терный АТ)	30,5	0,6	1/2, 12,5 мг	1/2, 1 – МТ	8 мг/кг, 8,5 мес	0,5	0/2	2/2, МТ	2/2 – эффе-ктивно	Нет	Нет
7.	Salvarani C. и соавт., 2012 [29]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	28	3	1/1, 10 мг	1/1, МТ, АДА, ММФ, ИНФ	8 мг/кг, 6 мес	0	1/1, 5 мг	1/1, 1 – ММФ	1/1 – эффе-ктивно	Нет	Нет
8.	Bredemeier M. и соавт., 2012 [30]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	28	6	1/1, 30 мг	1/1, МТ, ЦФ, ММФ, ИНФ, АДА	4–8 мг/кг, 12 мес	3	1/1, 5 мг	1/1, МТ	1/1 – эффе-ктивно, 1 – рецидив	Нет	1/1, 1 – повы-шение уровней трансаминаз
9.	Abisror N. и соавт., 2013 [31]	5 (5 – рефрак-терный АТ)	52	Н.д.	5/5, н.д.	5/5, 3 – МТ, 1 – АЗА, 1 – ЦФ, 1 – ИНФ	Н.д., 6–24 мес	Н.д.	Н.д.	Н.д.	5/5 – эффе-ктивно, 2 – рецидив	Нет	1/5, 1 – нейтропения
10.	Goel R. и соавт., 2013 [32]	10 (9 – рефрак-терный АТ)	24,5	2,1	9/10, 24 мг	10/10, 8 – ММФ, 1 – АЗА, 1 – МТ	8 мг/кг, 8 мес	7,8	8/10, 5,4 мг	3/10, 3 – ММФ	10/10 – эффе-ктивно, 3 – рецидив	Нет	1 – сыпь, 1 – повышение уровней трансаминаз, 2 – инфекции (респираторная, моче-вая)
11.	Xenitidis T. и соавт., 2013 [33]	2 (2 – рефрак-терный АТ)	33	5,7	1/2, 10 мг	2/2, 2 – МТ, 1 – АЗА, 2 – ЦФ, 2 – ИНФ, 1 – АДА	Н.д.	0	1/2, н.д.	1/2, МТ	0/2 – эффе-ктивно (нет ремиссии)	1/2, 1 – респираторная инфекция	1/2, 1 – простуда
12.	Naakaoka Y. и соавт., 2013 [34]	4 (4 – рефрак-терный АТ)	Н.д.	3,8	4/4, 21,3 мг	2/4, 1 – ЦФ, 1 – АЗА, 1 – МТ, 1 – ЦсА, 1 – ММФ	8 мг/кг, 25 мес	0,4	2/4, 1,5 мг	3/4, 3 – МТ	4/4 – эффе-ктивно, 1 – рецидив	Нет	Нет

Продолжение табл. 2

№ п/п	Авторы, год, источник	Число больных (вариант АТ)	Средний возраст больных, годы	Средняя длительность болезни, годы	СРБ до ТЦЗ, мг/л	Предшествующая терапия		Лечение ТЦЗ, доза, длительность	СРБ после ТЦЗ, мг/л	Лечение во время ТЦЗ		Общая эффективность лечения ТЦЗ (полная и частичная), рецидивы*	НР		
						ГК, доза ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП			ГК, доза ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП		серьезные	другие	
13.	Tombetti E. и соавт., 2013 [35]	7 (7 – рефрак-терный АТ)	Н.д.	5,5	Н.д.	7/7, 10 мг	7/7, МТ, ЦФ, АЗА, ЦсА, ММФ, АДА, ИНФ, АНА, РТМ, СМР	Н.д., 14 мес	Н.д.	Н.д., 6,2 мг	Н.д.	4/7 – эффективно, 2 – отмена ТЦЗ (неэффективно или НР)	3/7, 1 – сыпь, 2 – респираторная инфекция, 1 – повышение уровней трансаминаз	Нет	
14.	Sanas C. и соавт., 2014 [36]	8 (5 – рефрак-терный АТ)	31	4,5	Н.д.	5/8, 50 мг	3 – цитостатики (МТ, АЗА, ЦсА), 2 – ИНФ	8 мг/кг, 18 мес	Н.д.	8/8, 6,25 мг	3/8, МТ, АЗА	8/8 – эффективно, 1 – рецидив	Нет	Нет	
15.	Logicera J. и соавт., 2014 [37]	7 (7 – рефрак-терный АТ)	41	Н.д.	33	7/7, 40 мг	7/7, 5 – МТ, 2 – ЦФ, 2 – ММФ, 2 – АЗА, 1 – ЭТЦ, 4 – ИНФ, 2 – АДА	8–4 мг/кг, 12 мес	0	7/7, 5 мг	Н.д.	7/7 – эффективно, 1 – рецидив, 1 – отмена ТЦЗ (НР)	1/7, 1 – нейтропения	1/7, 1 – тромбоцитопения	
16.	Youngstein T. и соавт., 2014 [38]	3 (3 – рефрак-терный АТ)	22,3	15	Н.д.	3/3, 5–40	3/3, 3 – МТ, 1 – ИНФ, 1 – ММФ, 1 – АЗА	8 мг/кг, 1–19 мес	<5	2/3, 5 мг	1/3, МТ	3/3 – эффективно, 1 – отмена ТЦЗ (НР)	1/3, 1 – панкреатит	Нет	
17.	Schiavon F. и соавт., 2014 [39]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	20	2	Н.д.	1/1, 25 мг	1/1, МТ	8 мг/кг, 21 мес	Н.д.	1/1, 5 мг	1/1, МТ	1/1 – эффективно	Нет	Нет	
18.	Mekinian A. и соавт., 2015 [40]	14 (11 – рефрак-терный АТ)	42	Н.д.	24	11/14, 12,5 мг	8/14, МТ, АЗА	8 мг/кг, 24 мес	2	4/7*, 4,5 мг	4/7**	9/14 – эффективно, 2 – рецидив, 4 – отмена ТЦЗ (неэффективно или НР)	3/14, 1 – абсцесс зуба, 1 – рак молочной железы, 1 – нейтропения	Нет	Нет
19.	Osman M. и соавт., 2015 [41]	3 (2 – рефрак-терный АТ)	18–35	0,25–3,3	Н.д.	3/3, 20–80 мг	Н.д., МТ, АЗА, РТМ	Н.д., 6 мес	Н.д.	Н.д., 0–35 мг	Н.д., АЗА	3/3 – эффективно	Нет	3/3, 1 – нейтропения, 2 – повышение уровней трансаминаз	
20.	Arita Y. и соавт., 2015 [42]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	29	2	11,9	1/1, 18,75 мг	0/1	8 мг/кг, 18 мес	<5	1/1, 3 мг	0/1	1/1 – эффективно, 1 – рецидив	Нет	Нет	
21.	Novikov P. и соавт., 2015 [43]	10 (10 – рефрак-терный АТ)	23,5	4	15,4	10/10, 30 мг	10/10, МТ, АЗА, 3 – ингибиторы ФНО	8 мг/кг, 6 мес	0,8	10/10, 9,5 мг	Н.д.	7/10 – эффективно, 2 – рецидив	3/10, 2 – пневмония, 1 – Herpes zoster, гнойный бронхит	3/10, 3 – каротодиния	Нет
22.	Kostina Y. и соавт., 2015 [44]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	<17	Н.д.	Н.д.	1/1	1/1, цитостатики	Н.д.	<5	Н.д.	Н.д.	1/1 – эффективно	Нет	Нет	

Окончание табл. 2

№ п/п	Авторы, год, источник	Число больных (вариант АТ)	Средний возраст больных, годы	Средняя длительность болезни, годы	СРБ до ТЦЗ, мг/л	Предшествующая терапия		Лечение ТЦЗ, доза, длительность	СРБ после ТЦЗ, мг/л	Лечение во время ТЦЗ		Общая эффективность лечения ТЦЗ (полная и частичная), рецидивы*	НР	
						ГК, доза ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП			ГК, доза ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП		серьезные	другие
23.	Martin Guillen S. и соавт., 2016 [45]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	63	4	Н.д.	1/1, 15 мг	1/1, АЗА, ММФ	Н.д.	Н.д.	1/1, 10 мг	Н.д.	1/1 – эффе-ктивно	Нет	Нет
24.	Alfred M. и соавт., 2016 [46]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	50	8	69	1/1	1/1, МТ, ЦФ, АЗА, ИНФ, ЭТЦ	Н.д., 6 мес	111	1/1	1/1	0/1 – эффе-ктивно	Нет	Нет
25.	Srifa D. и соавт., 2016 [47]	2 (2 – рефрак-терный АТ)	32	Н.д.	0,9–35,9	2/2	2/2, 2 – ЦФ, 1 – МТ, 1 – ИНФ, 1 – АДА	Н.д.	5,5–0,1	Н.д.	1/2, ЛЕФ	2/2 – эффе-ктивно	Н.д.	Н.д.
26.	Vnicksi J. и соавт., 2017 [48]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	19	Н.д.	5	1/1, 30 мг	1/1, МТ, АДА	8 мг/кг, >24 мес	2	1/1, 5 мг	1/1, н.д.	1/1 – эффе-ктивно	Нет	1/1, 1 – нейтропения
27.	Ohigashi H. и соавт., 2017 [6]	2 (2 – рефрак-терный АТ)	Н.д.	Н.д.	Н.д.	2/2	2/2, 2 – цитостатики, 2 – ИНФ, 2 – ЭТЦ	8 мг/кг, н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	1/2 – эффе-ктивно	Н.д.	Н.д.
28.	Iwagaito S. и соавт., 2017 [49]	1 (1 – рефрак-терный АТ)	19	4	1,3	1/1, 20 мг	1/1, МТ, ЦФ, АЗА, ИНФ, ТАК	8 мг/кг, 20 мес	0,03	0/1	1/1, МТ, ТАК	1/1 – эффе-ктивно	Нет	Нет
29.	Zhou J. и соавт., 2017 [50]	16 (15 – рефрак-терный АТ)	26,5	Н.д.	28,9	15/16	Н.д.	8 мг/кг, 13 мес	0,6	Н.д.	Н.д.	13/16 – эффе-ктивно, 3 – отмена ТЦЗ (НР)	4/16, 1 – моче-вая инфекция, 3 – силь-ная каротодиния	Нет
30.	Vaitu E.D. и соавт., 2017 [51]	4 (3 – рефрак-терный АТ)	15,5	2,5	20	4/4, 10 мг	3/4, 3 – ЦФ, 2 – МТ, 1 – АЗА, 1 – ЭТЦ	9,5 мес	3	4/4, 5 мг	0/4	4/4 – эффе-ктивно	Нет	Нет
31.	Собственное наблюдение	2 (1 – рефрак-терный АТ)	25	0,8–15	1–21	1/2, 40 мг	1/2, 1 – АЗА, 1 – ММФ	8–6 мг/кг, 4–15 мес	2	1/2, 15 мг	0/2	2/2 – эффе-ктивно, 2 – рецидив	Нет	1/2, 1 – герпес, 1 – слабость
Итого...		117 (103 – рефрак-терный АТ; 88%)												

Лечение ТЦЗ эффе-ктивно (полностью или частично) у 84,6% (99/117) больных АТ.

Отмена ТЦЗ эффе-ктивно (полностью или частично) у 84,6% (99/117) больных АТ.

Рецидивы – у 17/117 (14,5%).

Отмена ТЦЗ (из-за неэффе-ктивности или НР) у 11/117 (9,4%)

НР у 29,2% (33/113), в том числе серьезные НР – у 15,0% (17/113) больных АТ

Примечание. * – рецидив в период курса терапии ТЦЗ или вскоре после его отмены, ** – у 7 пациентов, прослеженных в течение 12 мес. НР – нежелательные реакции, ПРЕД – преднизолон, ЦФ – циклофосфан, ЦсА – циклоспо-рин А, ЛЕФ – лефлуномид, ТАК – такролимус, ЭТЦ – этанерцепт, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, АНА – анакинра, СМР – сиролimus, ФНОα – фактор некроза опухоли α, н.д. – нет данных.

болевания 3,3 и 2,9 года соответственно. За неделю до ремиссии все пациенты находились в ремиссии, средняя доза ПРЕД составляла 0,52–0,57 мг/кг в сутки. Поддерживающую терапию ТЦЗ назначали еженедельно подкожно в дозе 162 мг, через месяц лечения дозу ПРЕД быстро снижали, на 10% в неделю. Рецидивы были диагностированы у 8 (44,4%) больных, получавших ТЦЗ, и у 11 (61,1%) в группе ПЛ, скорость развития рецидива от начала лечения в группах достоверно не различалась, в группе ПЛ рецидивы протекали тяжелее. Безрецидивная выживаемость (по Каплану–Мейеру) через 6 мес лечения ТЦЗ была выше, чем в группе ПЛ (50,6 и 22,9% соответственно), но различия не достигли статистической значимости ($p=0,0596$). НР отмечены у 14 из 18 пациентов (77,8%) в группе ТЦЗ, в том числе одно серьезное НР, и у 11 из 18 пациентов (61,1%) в группе ПЛ, включая два серьезных НР. Наиболее частыми НР были инфекции, летальные исходы отсутствовали.

Обсуждение

Представленные предварительные данные свидетельствуют, что ТЦЗ обладает потенциалом эффективности для индукционного лечения ТЦЗ при АТ, в том числе рефрактерного течения, что в объединенной когорте наблюдалось у 87,2% пациентов (см. табл. 2). Следует отметить, что общепринятое определение рефрактерного АТ отсутствует: как правило, подразумевают повышение активности заболевания после снижения дозы ГК или персистенцию активности несмотря на использование по крайней мере одного цитостатика [52]. Турецкими исследователями [3] предложены критерии рефрактерного АТ: ангиографическое или клиническое прогрессирование, несмотря на проводимое лечение; доза ПРЕД $>7,5$ мг/сут через 6 мес лечения, несмотря на применение цитостатиков; новое оперативное вмешательство вследствие активности АТ; частые рецидивы (>3 в год); летальный исход, обусловленный активностью АТ.

Впечатление от высоких показателей общей эффективности лечения ТЦЗ при АТ (84,6%) усиливает факт успешного прекращения приема ГК у каждого десятого пациента и цитостатиков у каждого второго, в том числе при рефрактерном АТ. Возможность снижения дозы или отмены ГК и потенциал эффективности монотерапии ТЦЗ [27, 28, 36] открывают дополнительные перспективы у больных АТ, большинство которых составляют женщины молодого возраста. По данным крупного исследования С. Comarmond и соавт. [53], в ходе которого были проанализированы 240 беременностей у 96 пациенток с АТ, отмечено, что заболевание негативно влияет на исход беременности, активность АТ увеличивает риск акушерских и материнских осложнений, преимущественно вследствие артериальной гипертензии. В одном из представленных нами наблюдений у пациентки с 15-летним анамнезом тяжелого АТ естественного течения контроль активности АТ и снижение дозы ГК в результате лечения ТЦЗ способствовали благополучному течению беременности и родов, при этом беременность наступила непосредственно в период применения ТЦЗ. В недавно опубликованном анализе исходов беременности у женщин, получавших лечение ТЦЗ, отсутствуют свидетельства о повышенном риске аномалий плода, выявлено увеличение частоты преждевременных родов (31,2%), по сравнению с общей популяцией [54].

Важно отметить, что в результате лечения ТЦЗ окклюзия сосудов может быть обратима даже через несколько лет течения патологического процесса. Так, Y. Nakaoka и соавт. [34] и N. Nishimoto и соавт. [22] представили случаи АТ, при которых реканализация окклюзированных сосудов была достигнута после применения ТЦЗ через 4–5 лет персистенции активности заболевания.

Вместе с тем по-прежнему не решена одна из главных проблем ведения АТ – рецидивы, которые отмечены непосредственно в период курса терапии ТЦЗ или вскоре после его отмены у 14,5% пациентов объединенной когорты. По данным R. Goel и соавт. [32], эффективность лечения ТЦЗ с возможностью редукции дозы ГК отмечена через 4 мес во всех 10 случаях АТ и лечение было прекращено через 6 мес, но в только у двух пациентов в дальнейшем стойко поддерживалось стабильное состояние, большинство нуждалось в эскалации терапии. Пролонгация терапии, видимо, не решает эту проблему: несмотря на назначение ТЦЗ в течение 24 мес и более, рецидивы отмечены в двух из пяти исследований (у трех из 21 пациента) [22, 25, 34, 40, 48].

В серии работ французской группы исследователей представлены сведения о трехлетней безрецидивной выживаемости при лечении ТЦЗ [40], которая составила 85,7%, превышая результаты стандартной иммуносупрессивной терапии (58,7%; $p=0,0025$). В двойном слепом РПКИ III фазы [23] на фоне поддерживающей терапии ТЦЗ безрецидивная выживаемость через 6 мес составила 50,6% и была выше, чем в группе ПЛ (22,9%), но различия не были статистически достоверны ($p=0,0596$).

Обсуждая результаты РПКИ [23], следует учитывать особенности протокола с быстрым снижением ГК через месяц, не применяемым в клинической практике, что приближает схему лечения ТЦЗ к монотерапии. Также можно обсуждать влияние подкожного способа введения ТЦЗ, поскольку, по данным предварительного исследования, это оказывало негативный эффект [49], как и уменьшение дозы ТЦЗ. Кроме того, обсуждая результаты РПКИ, проведенного в Японии, нельзя не учитывать тот факт, что у больных АТ клиническое течение заболевания, включая распространенность поражения, варьирует в зависимости от географии и национальной принадлежности. В частности, АТ в японской популяции наиболее часто проявляется поражением дуги аорты [7], в российской популяции преобладает генерализованное поражение, V тип АТ (57%) [55], который, по данным многовариантного анализа [12], ассоциируется с наибольшим риском рецидива. Полагаем, в связи с возможностью рецидива целесообразно сочетать ингибиторы ИЛ6 с иммуносупрессантами, прежде всего с МТ.

При оценке результатов лечения в предварительных исследованиях мы рассматривали общую эффективность, которая включала улучшение или достижение ремиссии, поскольку методы оценки активности АТ и формат представления сведений в источниках широко варьировали. Кроме того, адекватная оценка активности воспаления сосудистой стенки у больных АТ, получающих лечение ТЦЗ, действительно сложна. По данным D. Spiga и соавт. [47], несмотря на нормализацию уровней СРБ, СОЭ и исчезновения клинических признаков активности АТ на фоне лечения ТЦЗ, в одном из двух случаев результаты МРТ свидетельствовали о персистенции воспаления сосудов. По данным R. Goel и соавт. [32], назначавших по шесть ин-

фузий ТЦЗ 10 больным АТ (9 из них — с рефрактерным течением), клиническая ремиссия была достигнута у 70% пациентов, в то время как сочетание положительной динамики индекса клинической активности, лабораторных маркеров (СОЭ, СРБ) и данных инструментальных методов отмечалось реже, в 60% случаев.

Значение инструментальных исследований для установления диагноза АТ, уточнения локализации поражения и мониторинга активности трудно переоценить, однако и эти методы не всегда надежны [56]. Несмотря на то что золотым стандартом для диагностики АТ по-прежнему остается инвазивная рентгеноконтрастная ангиография, информативность которой ограничена, поскольку она не позволяет оценить состояние сосудистой стенки и может не выявлять небольшие неокклюзивные поражения, в последние годы все более активно внедряются такие современные методы визуализации, как МР-ангиография, КТ-ангиография, цветовое доплеровское УЗИ, ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и ПЭТ/КТ [56–58]. МР- и КТ-ангиография, цветное доплеровское УЗИ позволяют визуализировать типичное гомогенное утолщение стенки сосудов и нарушения кровотока, а также диагностировать поздние осложнения (стенозы, аневризмы). Свидетельствами активности АТ считают увеличение толщины, отек стенки сосуда, усиление контрастности и накопление 18F-фтордезоксиглюкозы при ПЭТ [56, 58]. Ультразвуковой метод обладает высоким разрешением, но исследование грудной аорты требует транспищеводного доступа [57, 59]. ПЭТ проявляет высокую чувствительность при выявлении очагов воспаления сосудистой стенки, однако накопление 18F-фтордезоксиглюкозы в стенке сосудов не является специфичным для васкулита и дифференциация результатов ПЭТ с атеросклеротическим поражением [60] может становиться непростой задачей.

Стандартизация методов оценки активности АТ и диагностика рецидива относятся к ключевым нерешенным проблемам ведения АТ. Хорошо известно, что у пациентов с несомненной клинической и лабораторной ремиссией при гистологическом исследовании в стенке артерий могут обнаруживаться признаки активного васкулита [17, 61]. Так, G. Kerg и соавт. [61] у 44% больных с отсутствием клинических признаков активности АТ при гистологическом исследовании обнаруживали активное воспаление в стенке артерий. T. Xenitidis и соавт. [33] на фоне лечения ТЦЗ отметили прогрессирование поражения стенки аорты при АТ, несмотря на стойкую нормализацию уровня СРБ.

В связи с вышесказанным большое значение приобретает поиск новых лабораторных маркеров активности АТ. F. Alibaz-Oneg и соавт. [20] обнаружили значительное повышение уровней ИЛ6, ИЛ8 и ИЛ18 у пациентов с АТ, при этом только ИЛ18 коррелировал с индексом клинической активности и СРБ. По данным L. Pulsatelli и соавт. [21], активность АТ коррелировала с концентрацией в сыворотке крови растворимого рецептора ИЛ6, но не ИЛ6. Интересно, что, по данным многовариантного логистического регрессионного анализа, проведенного S. Fukui и соавт. [11] в ретроспективной группе из 33 пациентов с АТ, единственным предиктором последующего рецидива стала гипохолестеринемия <150 мг/дл ($p=0,035$); безрецидивная выживаемость (по Каплану–Мейеру) была достоверно ниже в группе с уровнем общего холестерина <150 мг/дл ($p<0,001$).

В качестве новых перспективных биомаркеров активности АТ обсуждаются матриксная металлопротеиназа 9, пентраксин 3, чувствительность и специфичность которых, как показано, не зависят от использования ГК [62, 63]. Острофазовый реактант пентраксин 3 продуцируется широким спектром клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, фибробласты, клетки гладкой мускулатуры, адипоциты, эндотелиальные клетки сосудов, нейтрофилы. Получены данные, что пентраксин 3 коррелирует с активностью васкулита [49, 63–65], в том числе с данными КТ-ангиографии на фоне лечения ТЦЗ, превосходя клиническое значение СРБ и СОЭ [49, 66]. Интересно, что продукция пентраксина 3 индуцируется не ИЛ6, а другими провоспалительными цитокинами, в частности ФНО α , что рассматривается как один из аргументов применения ингибиторов ФНО α при АТ [49].

Действительно, в последние годы накапливаются сведения об успешном применении ингибиторов ФНО α для лечения рефрактерного АТ [40]. По предварительным данным, применение ИНФ позволяет достичь ремиссии у 50–60% больных АТ [6, 67, 68], вместе с тем непосредственно в период применения ингибиторов ФНО α в 33% случаев наблюдались рецидивы АТ [67–71]. Согласно представленным данным объединенной когорты больных АТ, рецидивы на фоне лечения ТЦЗ отмечены в 2 раза реже, в 14,5% случаев.

A. Mekinian и соавт. [40] сообщили о результатах ретроспективного многоцентрового исследования ГИБП у 49 больных АТ, как правило, рефрактерного течения или с непереносимостью предшествующей терапии (88%), в котором сравнили ТЦЗ с ингибиторами ФНО α и продемонстрировали их эквивалентную эффективность и безопасность, с некоторым преимуществом ТЦЗ. Группа ТЦЗ включала 14 пациентов, группу ингибиторов ФНО α составили 35 пациентов, которым в общей сложности провели 56 курсов терапии (44 курса ИНФ, 6 – ЭТЦ, 6 – АДА). Через 12 мес лечения у пациентов, получавших ТЦЗ, в сравнении с получившими ингибиторы ФНО α , отмечалось более выраженное снижение уровня СРБ [среднее (min–max) – 0 (0–8) и 9 (0–100) мг/л соответственно; $p<0,05$], чаще отменялись ГК (43 и 10% соответственно; $p=0,08$), при этом частота полного ответа составила соответственно 100 и 74% ($p>0,05$), различия не были статистически достоверны. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе ТЦЗ статистически не отличалась от таковой в группе ингибиторов ФНО α (85,7 и 91% соответственно; $p=0,81$). Существенные различия в частоте НР также отсутствовали (21,4 и 23,2% соответственно; $p>0,05$), единственный случай туберкулеза наблюдался на фоне лечения ИНФ.

Сведения о применении ТЦЗ у больных, рефрактерных к предшествующей терапии ИНФ, ограниченные единичными наблюдениями в 19 источниках, свидетельствуют, что ТЦЗ может быть полностью или частично эффективен в большинстве таких случаев (85,7%) [6, 24–27, 29–31, 33, 35–38, 43, 46–49, 51]. Интересно, что у трех пациентов, предварительно получавших лечение ингибиторами ФНО α , активность АТ не сопровождалась повышением уровня СРБ, при этом лечение ТЦЗ было эффективно, что подтверждено инструментальными методами [47–49].

Важным аргументом для дальнейшего изучения возможностей внедрения ТЦЗ при АТ является удовлетвори-

тельный профиль безопасности, в соответствии с объединенными данными предварительных исследований частота серьезных НР составила 15% с преобладанием инфекций (8%). В японском РПКИ [23] серьезные НР у больных АТ, получавших ТЦЗ подкожно, развивались в два раза реже, чем в группе ПЛ (5,6 и 11,1% соответственно).

По данным клинических исследований, НР лечения ингибиторами ИЛ6 включают желудочно-кишечные осложнения (прежде всего перфорацию кишечника при дивертикулите), инфекции (респираторные, мочевых путей), лейкопению и/или нейтропению, повышение уровня сывороточных трансаминаз и липидов [72], хотя установление причинно-следственной связи НР с лечением ингибиторами ИЛ6 порой нуждается в уточнении.

В отличие от ингибиторов ФНО α , описания случаев туберкулеза у больных АТ, получавших лечение ТЦЗ, отсутствуют [70]. В представленном нами наблюдении монотерапия ТЦЗ в сочетании с противотуберкулезными препаратами была безопасна и частично эффективна у пациентки с дебютом АТ и активным очаговым туберкулезом легких. Потенциально более благоприятный профиль безопасности ТЦЗ в отношении инфекционных осложнений в сравнении с ГК стал определяющим аргументом для применения ТЦЗ в данных обстоятельствах, решение принималось после совместного рассмотрения консилиумом специалистов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБНУ ЦНИИ туберкулеза.

Взаимосвязь АТ и туберкулеза обсуждается давно, поскольку возможно сочетание этих заболеваний. Так, по данным А. Lim и соавт. [73], среди 267 пациентов с достоверным АТ у 47 (17,7%) был диагностирован туберкулез, в том числе 34 таких пациента получали лечение по поводу туберкулеза в анамнезе, у 10 туберкулез был диагностирован одновременно с АТ, как и в представленном нами наблюдении, еще у троих туберкулез диагностировали в ходе лечения АТ. Различия в клинических проявлениях АТ у пациентов с туберкулезом или без него отсутствовали. Механизмы взаимосвязи АТ и туберкулеза в настоящее время не уточнены; отметим, что в стенках пораженных сосудов микобактерии туберкулеза не обнаруживают [74, 75].

Таким образом, накопленные данные предварительных клинических исследований, собственный опыт и двойное слепое РПКИ III фазы свидетельствуют о перспективности инновационного индукционного и поддерживающего лечения АТ, связанного с ингибированием ИЛ6, что требует дальнейшего уточнения с проведением более масштабных рандомизированных клинических ис-

следований. Поскольку в настоящее время не существует универсального способа визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов при АТ, отдельные методы имеют определенное и взаимодополняющее значение. Мониторинг активности АТ на фоне лечения ГИБП должен включать комплексную оценку клинических данных, лабораторных маркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Выводы

Применение ГИБП, действие которых направлено на ингибирование ИЛ6, следует рассматривать как потенциально эффективный и относительно безопасный инновационный (off-label) метод лечения АТ, в первую очередь при рефрактерном течении, непереносимости ГК и цитостатиков, других ГИБП или наличии противопоказаний к стандартной терапии.

Согласно накопленным данным предварительных исследований, в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных АТ, включая рефрактерное заболевание. В соответствии с двойным слепым РПКИ III фазы безрецидивная выживаемость через 6 мес поддерживающего лечения ТЦЗ выше, чем в группе ПЛ (51 и 23% соответственно), но различия не достигли статистической достоверности ($p=0,0596$).

В связи с возможностью рецидива АТ у пациентов, получающих лечение ТЦЗ, целесообразно сочетать его с назначением цитостатиков, прежде всего МТ.

Для стандартизации последующих клинических испытаний необходимо совершенствование методов оценки эффективности лечения АТ, при этом мониторинг активности АТ на фоне лечения ГИБП должен включать комплексную оценку клинических данных, современных лабораторных биомаркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Carmona FD, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, et al; Spanish GCA Study Group; Italian GCA Study Group; Turkish Takayasu Study Group; Vasculitis Clinical Research Consortium. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-ImmunoChip strategy. *Sci Rep.* 2017;7:439-53. doi: 10.1038/srep43953
- Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2013;93:298-305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026
- Carmona FD, Mackie SL, Martin JE, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2015;96:565-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.009
- Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B alleles in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:121-6. doi: 10.1016/S0167-5273(98)00159-4
- Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2017;69(5):774-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.009
- Moriwaki R, Noda M, Yajima M, et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan – new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997;48(5):369-79. doi: 10.1177/000331979704800501

8. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 Suppl 64:86-91.
9. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med*. 2015;44:259-65. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.015
10. Freitas D, Camargo C, Mariz H, et al. Takayasu arteritis: assessment of response to medical therapy based on clinical activity criteria and imaging techniques. *Rheumatol Int*. 2012;32:703-9. doi: 10.1007/s00296-010-1694-9
11. Fukui S, Ichinose K, Tsuji S, et al. Hypcholesterolemia predicts relapses in patients with Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):415-20. doi: 10.3109/14397595.2015.1083148
12. Hong S, Bae S, Ahn S, et al. Outcome of Takayasu arteritis with inactive disease at diagnosis: the extent of vascular involvement as a predictor of activation. *J Rheumatol*. 2015;42(3):489-94. doi: 10.3899/jrheum.140981
13. Maksimowicz-McKinnon K, Clark T, Hoffman G. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):1000-9. doi: 10.1002/art.22404
14. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013;168:3-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.022
15. Seko Y, Sato O, Takagi A, et al. Restricted usage of T-cell receptor V α -V β genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation*. 1996;93(10):1788-90. doi: 10.1161/01.CIR.93.10.1788
16. Kong X, Sun Y, Ma L, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):21-7.
17. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(6 Suppl 32):23-8.
18. Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999;100(1):55-60. doi: 10.1161/01.CIR.100.1.55
19. Park M, Lee S, Park Y, Lee S. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology*. 2006;45(5):545-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
20. Alibaz-Oner F, Yentü r SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):32-5.
21. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):102-10.
22. 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;58:1197-200. doi: 10.1002/art.23373
23. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-tocilizumab-in-patients-with-refractory-takayasu-arteritis-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-phase-3-trial-in-japan/>. Accessed August 2, 2017.
24. Seitz M, Reichenbach S, Bonel H, et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Medical Weekly*. 2011;141:w13156.
25. Bravo Mancheno B, Perin F, del Mar Rodriguez Vázquez del Rey M, et al. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis. *Pediatrics*. 2012;130:1720-4. doi: 10.1542/peds.2012-1384
26. De Kruif M, van Gorp E, Bel E, et al. Streptococcal lung abscesses from a dental focus following tocilizumab: a case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:951-3.
27. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1720-9. doi: 10.1002/acr.21750
28. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:151-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker296
29. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, et al. Rescue treatment with tocilizumab for takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(70):90-3.
30. Bredemeier M, Rocha CM, Barbosa MV, Pitrez EH. One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:98-100.
31. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, et al. Et club rhumatismes et inflammation, and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev*. 2013;12(12):1143-9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019
32. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 «difficult-to-treat» cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:754-61. doi: 10.1111/1756-185X.12220
33. Xenitidis T, Horger M, Zeh G, et al. Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1729-31. doi: 10.1093/rheumatology/ket107
34. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J*. 2013;54:405-11. doi: 10.1536/ihj.54.405
35. Tombetti E, Franchini S, Papa M, et al. Treatment of refractory Takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2047-51. doi: 10.3899/jrheum.130536
36. Canas C, Canas F, Izquierdo J, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(3):125-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000098
37. Loricera J, Blanco R, Castaneda S, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32 Suppl. 82:79-89. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2984
38. Youngstein T, Peters J, Hamdulay S, et al. Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF-alpha and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl. 82):11-8.
39. Schiavon F, Cuffaro S, Ometto F, et al. Takayasu arteritis and NYHA III/IV idiopathic cardiomyopathy: tocilizumab proves effective and safe. *Joint Bone Spine*. 2014;81:278-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.11.008
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;132(18):1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
41. Osman M, Emery D, Yacyshyn E. Tocilizumab for treating Takayasu's arteritis and associated stroke: a case series and updated review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1291-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.032
42. Arita Y, Nakaoka Y, Otsuki M, et al. Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 2015;187:319-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.399
43. Novikov P, Smitienko I, Elonakov A, et al. THU0293 safety and efficacy of short-term treatment with tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:302. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6048
44. Kostina Y, Lyskina G. FRI0282 experience of biological agents treatment of refractory takayasu arteritis in children. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:527. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3411
45. Martin Guillen S, Alvarez de Cienfuegos A, Hurtado Garcia R. New drugs in Takayasu arteritis, role of tocilizumab. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):358-9. doi: 10.1016/j.reuma.2016.01.008

46. Ahmed M, Mansoor S, Assad S, et al. Refractory case of Takayasu arteritis in a young woman: A clinical challenge. *Cureus*. 2016;8(11):872. doi: 10.7759/cureus.872
47. Spira D, Xenitidis T, Henes J, Horger M. MRI parametric monitoring of biological therapies in primary large vessel vasculitides: A pilot study. *Br J Radiol*. 2016;89(1058):20150892. doi: 10.1259/bjr.20150892
48. Vinicki J, Garcia-Vicuna R, Arredondo M, et al. Sustained remission after long-term biological therapy in patients with large vessel vasculitis: an analysis of ten cases. *Reumatol Clin*. 2017;13(4):210-3. doi: 10.1016/j.reuma.2016.06.003
49. Iwagaitu S, Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:4580967. doi: 10.1155/2017/4580967
50. Zhou J, Chen Z, Li J, et al. The efficacy of tocilizumab for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):171-5.
51. Batu ED, Sönmöz HE, Hazirolan T, et al. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: Case series of four patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):529-35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.012
52. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1994;37:578-82. doi: 10.1002/art.1780370420
53. Comarmond C, Mirault T, Biard L, et al; French Takayasu Network. Takayasu arteritis and pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2015;67(12):3262-9. doi: 10.1002/art.39335
54. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):238-45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.004
55. Покровский АВ, Зотиков АЕ, Юдин ВИ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). Москва: ИРСИСЪ; 2002 [Pokrovskii AV, Zotikov AE, Yudin VI. *Nespetsificheskii aortoarteriit (bolezni' Takayasu)* [Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease)]. Moscow: IRSIS; 2002].
56. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, et al. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:401-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.07.005
57. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:107-18. doi: 10.1016/j.berh.2013.01.001
58. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(4):688-706. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.010
59. Germano G, Monti S, Ponte C, et al. The role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):194-8.
60. Bucci M, Aparici CM, Hawkins R, et al. Validation of FDG uptake in the arterial wall as an imaging biomarker of atherosclerotic plaques with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT). *J Neuroimaging*. 2014;24(2):117-23. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00740.x
61. Kerr G, Hallahan C, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120:919-29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
62. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, et al. Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis. *Circulation*. 2003;108:1469-73. doi: 10.1161/01.CIR.0000090689.69973.B1
63. Ishihara T, Haraguchi G, Tezuka D, et al. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers. *Circ J*. 2013;77:477-83. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0131
64. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:157-83. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101305
65. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):425-33. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005
66. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, et al. High Standardized Uptake Value of 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography was correlated with Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Circulation*. 2010;122:article A15229.
67. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2296-304. doi: 10.1002/art.20300
68. Molloy E, Langford C, Clark T, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1567-9. doi: 10.1136/ard.2008.093260
69. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;11:678-84. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
70. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, et al; Club Rhumatismes et Inflammation, French Vasculitis Study Group and Societe Nationale Francaise de Medecine Interne. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):882-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker380
71. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with longterm follow-up. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1079-83. doi: 10.1002/acr.21636
72. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1595-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002
73. Lim A, Lee G, Jang S, et al. Comparison of clinical characteristics in patients with Takayasu arteritis with and without concomitant tuberculosis. *Heart Vessels*. 2016;31(8):1277-84. doi: 10.1007/s00380-015-0731-8
74. Arnaud L, Cambau E, Brocheriou I, et al. Absence of Mycobacterium tuberculosis in arterial lesions from patients with Takayasu's arteritis. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1682-5. doi: 10.3899/jrheum.080953
75. Carvalho E, de Souza A, Leao S, et al. Absence of mycobacterial DNA in peripheral blood and artery specimens in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):205-8. doi: 10.1007/s10067-016-3400-0