

# Эффективность ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба при артериите Такаясу с недостаточным ответом на предшествующее лечение глюкокортикоидами, метотрексатом, циклофосфаном, флударабином (Клиническое наблюдение)

В.Н. Антипова<sup>1</sup>, Л.В. Солодовникова<sup>2</sup>, Т.В. Бекетова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68  
<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница» 430013, Российская Федерация, Республика Мордовия, Саранск, ул. Победы, 14/5, корп. 1  
<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

<sup>1</sup>National Research Ogarev Moldova State University 430005, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshhevistskaya str., 68  
<sup>2</sup>Mordovia Republican Central Clinical Hospital 430013, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk, Pobedy str., 14/5, building 1  
<sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Т.В. Бекетова, [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)

Contacts: Tatiana Beketova, [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)

Поступила 18.03.2020  
Принята 13.11.2020

Прогресс в ревматологии, прежде всего, связан с внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые демонстрируют преимущества перед стандартными методами лечения в отношении как эффективности, так и безопасности. При артериите Такаясу вопросы применения ГИБП не разработаны. Среди перспективных направлений лечения рефрактерного артериита Такаясу рассматривают ингибирование интерлейкина (ИЛ)-6. Представлен собственный опыт эффективного применения тоцилизумаба (гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6 рецептору) у пациентки 27 лет с артериитом Такаясу, резистентным к лечению глюкокортикоидами и цитостатиками (циклофосфан, метотрексат), неполным эффектом альтернативной терапии флударабином, непереносимостью циклофосфана и осложнениями лечения глюкокортикоидами. В результате лечения тоцилизумабом (600 мг внутривенно каждые 4 недели в течение 24-х месяцев) достигнута стойкая ремиссия артериита Такаясу, подтвержденная результатами позитронной эмиссионной томографии, и минимизирована доза глюкокортикоидов. Применение ГИБП, действие которых направлено на ингибирование ИЛ-6, можно рассматривать как перспективную инновационную стратегию лечения артериита Такаясу, в первую очередь при неэффективности стандартной терапии или ее плохой переносимости.

**Ключевые слова:** артериит Такаясу, генно-инженерные биологические препараты, интерлейкин-6, тоцилизумаб

**Для цитирования:** Антипова ВН, Солодовникова ЛВ, Бекетова ТВ. Эффективность ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба при артериите Такаясу с недостаточным ответом на предшествующее лечение глюкокортикоидами, метотрексатом, циклофосфаном, флударабином (Клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):743–746.

## THE EFFICACY OF INTERLEUKIN-6 INHIBITOR TOCILIZUMAB FOR TAKAYASU'S ARTERITIS, AFTER INSUFFICIENT RESPONSE TO PREVIOUS TREATMENT WITH GLUCOCORTICOID, METHOTREXATE, CYCLOPHOSPHAMIDE, FLUDARABINE. (A CASE REPORT)

Valentina N. Antipova<sup>1</sup>, Larisa V. Solodovnikova<sup>2</sup>, Tatiana V. Beketova<sup>3</sup>

Thanks to progress in understanding of Takayasu's arteritis pathogenesis, the role of biological therapies is expanding, especially in refractory diseases. Robust data are still lacking to draw conclusions concerning the use of interleukin (IL)-6 inhibitors in Takayasu's arteritis. The article presents own experience of the use of tocilizumab (TCZ) for Takayasu's arteritis after insufficient response to previous treatment with glucocorticoids, methotrexate, cyclophosphamide, fludarabine and intolerance of cyclophosphamide, glucocorticoids. As result of TCZ treatment (600 mg IV every 4 weeks for 24 months), a stable Takayasu's arteritis remission was achieved and confirmed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography.

The inhibition of IL-6 can be considered as a promising innovative strategy for the treatment of Takayasu's arteritis, primarily with insufficient response, intolerance or contraindications to standard therapy.

**Keywords:** Takayasu's arteritis, biologics, interleukin-6, tocilizumab

**For citation:** Antipova VN, Solodovnikova LV, Beketova TV. The efficacy of interleukin-6 inhibitor tocilizumab for Takayasu's arteritis, after insufficient response to previous treatment with glucocorticoids, methotrexate, cyclophosphamide, fludarabine. (A case report). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):743–746 (in Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-743-746

В отличие от ревматоидного артрита, арсенал лечения которого в последние годы представлен различными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), направленными на широкий спектр мишеней, при системных васкулитах сделаны лишь

первые шаги по внедрению ГИБП. В настоящее время перечень зарегистрированных показаний при системных васкулитах ограничен анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите, ингибитором

интерлейкина (ИЛ)-5 меполизумабом при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом и ингибитором рецепторов ИЛ-6 тоцилизумабом (ТЦЗ) при гигантоклеточном артериите. При артериите Такаясу (АТ) рандомизированные клинические исследования (РКИ) ГИБП немногочисленны [1, 2], поэтому может быть интересен клинический опыт применения ТЦЗ в случаях с неэффективностью стандартных схем лечения глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками.

Представляем собственное наблюдение успешного применения ТЦЗ при рефрактерном АТ.

### Клиническое наблюдение

Пациентка 27 лет, перенесшая в анамнезе склеропластику по поводу миопии II степени, с августа 2014 г. отметила боли в правой половине шеи (каротидиния), общую слабость, головные боли. Через месяц присоединилась шейная лимфаденопатия, повысилась температура тела до 37,8 °С. Проводилось антибактериальное лечение без эффекта, сохранялись боли в правой половине шеи, субфебрилитет, наблюдалось стойкое повышение СОЭ (65–90 мм/ч). К началу 2015 г. отметила снижение массы тела на 15–17 кг, в дальнейшем прогрессировали двусторонние боли в шее, лихорадка до 39 °С, СОЭ — 80 мм/ч. При выполнении по месту жительства ультразвукового исследования щитовидной железы впервые выявлены стенозы брахиоцефальных артерий справа. В марте 2015 г. диагностирован АТ с поражением брахиоцефальных артерий (стеноз правой общей сонной артерии (ОСА) — до 40%, наружной сонной артерии (НСА) — до 70%). Присутствовала высокая лабораторная воспалительная активность (СОЭ — 50 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) — 120 мг/л). Назначен преднизолон 20 мг в сутки без существенного эффекта. Вскоре доза преднизолона была повышена до 80 мг в сутки, присоединен метотрексат (МТ) 15 мг в неделю. Самочувствие пациентки значительно улучшилось, доза преднизолона была снижена до 10 мг в сутки на фоне увеличения дозы МТ до 20 мг в неделю. В сентябре 2015 г. возобновилась лихорадка, боли в шее, головная боль, отмечались лабораторные признаки воспалительной активности (СОЭ — 35 мм/ч, СРБ — 56 мг/л). Диагностирован рецидив АТ. С сентября 2015 г. наблюдается в ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой». При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий выявлены стенозы ветвей правой сонной артерии (ОСА — 35%, НСА — 50%) и правой подключичной артерии (35%). Поскольку требовалась эскалация индукционной терапии, был назначен циклофосфан (ЦФ) внутривенно (в/в) 1000 мг, доза преднизолона повышена до 30 мг в сутки. После проведения 4 инфузий ЦФ с интервалом 2–3 недели (суммарно 4 г) по-прежнему сохранялось повышение лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ — 53–40 мм/ч, СРБ — 63 мг/л). Наблюдалась плохая переносимость лечения (тошнота, рвота, повышение артериального давления (АД) до 160–230/110–120 мм рт. ст.). В 2016 г. персистировали клинические проявления АТ, доза преднизолона варьировала от 30 до 16,25 мг в сутки. В июне 2016 г. к преднизолону (22,5 мг в сутки) вновь присоединен МТ (15 мг в неделю). При обследовании в августе 2016 г. по данным УЗДГ отмечено прогрессирование поражения брахиоцефальных артерий (стенозы ОСА справа — до 40%, слева — до 50%, НСА справа — до 40%, правой подключичной артерии — до 35%, плечевого ствол — до

25%), выявлено повышение уровня СРБ (86,7 мг/л) и ИЛ-6 (48,8 пг/мл). Выраженный медикаментозный синдром Иценко — Кушинга (лунообразное лицо, угревая сыпь на лице и спине, стрии на бедрах и животе, артериальная гипертензия, катаракта, глаукома) существенно ограничивал возможности применения ГК. В сентябре 2016 г. сохранялась лихорадка до 38,3 °С, правосторонняя каротидиния. При обследовании: гемоглобин (Hb) — 113 г/л, лейкоциты —  $12,6 \times 10^9/\text{л}$ ; миелоциты — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, тромбоциты —  $378 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 50 мм/час, СРБ — 93,9 мг/л. В НМИЦ ССХ им. А.П. Бакулева выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), получены свидетельства наличия воспалительных изменений низкой и умеренной интенсивности в грудном отделе аорты, брахиоцефальном стволе и начальных отделах левой общей сонной артерии. В качестве альтернативной стратегии лечения назначен флударабин (70 мг в сутки в течение 5 дней, всего 6 курсов с интервалом 4 недели). Уже на 3-и сутки после начала лечения флударабином нормализовалась температура тела и купировались боли в области шеи, через неделю отмечена нормализация уровня СРБ (3,5 мг/л) и снижение СОЭ (27 мм/час). В декабре 2016 г. по данным ПЭТ зафиксирована положительная динамика: присутствовал локальный воспалительный процесс низкой активности в дуге аорты, но других очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено.

В мае 2017 г. по месту жительства присоединен ТЦЗ в/в 600 мг с интервалом в 4 недели на фоне снижения дозы преднизолона до 5 мг в сутки. В результате лечения ТЦЗ достигнута стойкая ремиссия АТ, СРБ варьирует в пределах от 0,07 до 4,6 мг/л, СОЭ — от 2 до 26 мм/ч. Отмечались преходящие эпизоды умеренной анемии (Hb — 106–108 г/л), лейкопении ( $2,6\text{--}4 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопении ( $120\text{--}157 \times 10^9/\text{л}$ ). В апреле 2019 г. при УЗДГ брахиоцефальных артерий: признаки стенозов ОСА справа — до 35–40%, слева — до 40–45% и устья НСА справа — до 40–50%. В июне 2019 г., через 24 месяца после начала лечения ТЦЗ, при ПЭТ убедительных данных о наличии воспалительных изменений в стенках магистральных сосудов не получено.

Таким образом, у пациентки с АТ, резистентным к терапии ГК, цитостатиками (МТ, ЦФ) и неполным эффектом альтернативной терапии флударабином, непереносимостью ЦФ и осложнениями лечения ГК, в результате присоединения ТЦЗ достигнута стойкая ремиссия заболевания, подтвержденная результатами ПЭТ, и уменьшена доза ГК.

### Обсуждение

АТ представляет собой артериит, часто гранулематозный, с преимущественным поражением аорты и/или ее главных ветвей, который, как правило, развивается у пациентов моложе 50 лет. Клинические проявления АТ обусловлены ишемией органов, расположенных в бассейне кровоснабжения стенозированных крупных артерий и аорты, а также системной воспалительной реакцией [3, 4]. Патогенез АТ остается неясным, повреждение сосудов, прежде всего, обусловлено эффектами активированных Т-клеток, естественных киллеров,  $\gamma/\delta$  Т-клеток, макрофагов и связанными с ними цитокинов [5, 6]. Показано, что уровень сывороточного ИЛ-6 повышен в активную стадию АТ и коррелирует с уровнем СРБ и СОЭ [7–10].

Основу стандартной схемы лечения АТ составляют ГК [3, 11, 12], однако более чем у половины пациентов не удается достичь стойкой ремиссии на фоне монотерапии ГК, в связи с чем дополнительно назначают цитостатики (МТ, азатиоприн, ЦФ) [3, 11]. При рефрактерном течении АТ, как и при других системных васкулитах, используют альтернативную терапию различными иммуносупрессантами [3, 12]. Имеется опыт применения пуринового нуклеозида флударабина при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом [13], которому также свойственна гранулематозная воспалительная реакция.

При снижении дозы ГК у 22–72% больных АТ, по данным разных авторов, развиваются рецидивы [3, 6, 13]. Кроме того, применение ГК закономерно повышает риск инфекционных осложнений и приводит к развитию артериальной гипертензии, остеопороза, катаракты и других неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР), что было ярко выражено у представленной нами пациентки. В предварительных исследованиях получены данные, свидетельствующие об эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), включая инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб, и ТЦЗ, а также абатацепта, избирательно блокирующего костимуляцию Т-клеток, у больных АТ, рефрактерных к другим иммуносупрессивным методам терапии или имеющих к ним противопоказания [1, 2, 16–23].

В РКИ III фазы изучались безопасность и эффективность ТЦЗ при рефрактерном АТ [1]. В группы ТЦЗ и плацебо были включены по 18 больных АТ со средней длительностью заболевания 3,3 и 2,9 года соответственно. ТЦЗ назначали еженедельно подкожно в дозе 162 мг. Средняя доза преднизолона составляла 0,52–0,57 мг/кг в сутки, через месяц его дозу снижали. В результате рецидивы были диагностированы у 44,4% больных, получавших ТЦЗ, и у 61,1% — в группе плацебо. Скорость развития рецидива достоверно не различалась, но при назначении плацебо рецидивы протекали тяжелее. Безрецидивная выживаемость через 6 месяцев лечения ТЦЗ была выше, чем в группе плацебо (50,6 и 22,9% соответственно), но различия не достигли статистической значимости ( $p=0,059$ ). Согласно данным предварительных исследований, преимущественно включавших рефрактерное заболевание, в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных АТ [11, 12, 15, 18, 20, 22, 23]. При сравнении результатов применения ТЦЗ и ингибиторов ФНО-α при рефрактерном АТ, частота достижения полной или частичной ремиссии через 3 месяца составила соответственно 90 и 81%, через 12 месяцев — 77 и 100% [14]. Уровни СРБ и суточная доза преднизолона через 12 месяцев, как правило, были ниже у пациентов, получавших ТЦЗ. Частота сосудистых осложнений (7 и 13%

соответственно) и оперативных вмешательств на сосудах (7 и 11% соответственно) при использовании ТЦЗ также была ниже, но эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,05$ ), трехлетняя безрецидивная выживаемость существенно не различалась и составляла соответственно 85,7 и 91% ( $p=0,81$ ). Интересно, что, по данным С. Salvarani и соавт. [24], ТЦЗ был эффективен у пациентки с АТ, ранее не ответившей на лечение двумя ингибиторами ФНО-α (инфликсимабом и адалимумабом). При ретроспективном сравнении результатов применения у больных АТ различных ГИБП [25], частота продолжения терапии в течение 24 месяцев была наиболее высока при назначении голимумаба (71%), за ним следовали инфликсимаб (69%), адалимумаб (56%), абатацепт (50%) и ТЦЗ (41%). Для анакинры и ритуксимаба она была равна 0. Таким образом, ингибиторы ФНО-α (голимумаб, инфликсимаб, адалимумаб) обеспечивали большую частоту продолжения терапии по сравнению с ТЦЗ (67 и 41% соответственно,  $p=0,028$ ). Наиболее частой причиной прекращения лечения ингибиторами ФНО-α и ТЦЗ была их неэффективность (17 и 41% соответственно), реже — неблагоприятных реакций (НР) (13 и 12% соответственно). Важным аргументом для дальнейшего изучения возможностей применения ТЦЗ при АТ является его относительно удовлетворительный профиль безопасности. По данным РКИ серьезные НЛР отмечены у 5,5% больных в группе ТЦЗ и у 11,1% — в группе плацебо [1]. В других исследованиях, НЛР на фоне лечения ТЦЗ отмечаются примерно у 30% больных АТ, в том числе у каждого второго — серьезные НЛР, прежде всего инфекции [14, 18, 20, 23, 26–28]. Вместе с тем случаи туберкулеза у больных АТ, получавших ТЦЗ, не описаны, как и летальные исходы. Частота нейтропении не превышает 5%, тромбоцитопения и умеренное повышение уровней трансаминаз встречаются в единичных случаях.

Таким образом, применение ингибиторов ИЛ-6 можно рассматривать как перспективную инновационную стратегию лечения АТ, в первую очередь при рефрактерном течении или непереносимости ГК и цитостатиков.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190148-3.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka E, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348–354. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
2. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):846–853. DOI: 10.1002/art.40037
3. Águeda AF, Monti S, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid MC, Dasgupta B, et al. Management of Takayasu arteritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001020. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001020
4. Покровский АВ, Зотиков АЕ, Юдин ВИ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). М.: ИРСИСЪ; 2002. [Pokrovskii AV, Zotikov AE, Yudin VI. Nespetsificheskii aortoarteriit (bolezni' Takayasu) [Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease)]. Moscow: IRSIS; 2002 (In Russian)].



5. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: A 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):61–67. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.001
6. Elefante E, Bond M, Monti S, Lepri G, Cavallaro E, Felicetti M, et al. One year in review 2018: Systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 111(2):12–32.
7. Arraes AED, de Souza AWS, Mariz HA, Silva NP, Torres ICG, Pinto PNV, et al. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol.* 2015; S0482–5004(15)00093–5. DOI: 10.1016/j.rbr.2015.03.009
8. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology.* 2006;45(5):545–548. DOI: 10.1093/rheumatology/kei266
9. Kong X, Sun Y, Ma L, Chen H, Wei L, Wu W, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl 97):S21–27.
10. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):32–35.
11. Hoffman GS. Treatment of resistant Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21(1):73–80.
12. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2017;69(5):774–778. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.07.009
13. Городецкий ВР, Васильев ВИ, Седышев СХ, Огородникова МД, Божьева ЛА, Насонов ЕЛ. Первый опыт использования флударабина в лечении пациента с рефрактерным течением гранулематоза Вегенера. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):76–80. [Gorodetsky VR, Vasilyev VI, Sedyshev SK, Ogorodnikova MD, Bozh'eva LA, Nasonov EL. Pervyy opyt ispol'zovaniya fludarabina v lechenii pacienta s refrakternym techeniem granulomatoza Vegenera [The first experience with fludarabine used to treat a patient with refractory Wegener's granulomatosis] *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):76–80. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1277
14. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: Multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2015;132(18):1693–1700. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
15. 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(6):754–761. DOI: 10.1111/1756-185X.12220
16. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1567–1569. DOI: 10.1136/ard.2008.093260
17. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF-alpha in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):678–684. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
18. Tombetti E, Baldissera E, Franchini S, Motta F, Aiello P, Cavalli G, et al. THU0209 Efficacy of anti-TNF therapy in 15 patients with refractory takayasu's arteritis: Long term unicentric follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2013;71:226.
19. Park EH, Lee EY, Lee YJ, Ha YJ, Wan-Hee Y, Choi BY, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy in patients with Takayasu arteritis with low dose of glucocorticoids: a prospective single-arm study. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2233–2242. DOI: 10.1007/s00296-018-4159-1
20. Zhou J, Chen Z, Li J, Yang Y, Zhao J, Chen H, et al. The efficacy of tocilizumab for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103(1):171–175.
21. Новиков ПИ, Смитиенко ИО, Соколова МВ, Моисеев СВ. Цертолизумаба пэггол в лечении артериита Такаюсу: первый опыт и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):333–338. [Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova MV, Moiseev SV. Certolizumaba pjegol v lechenii arteriita Takajasu: pervyy opyt i perspektivy [Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis: the first experience and prospects]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):333–338 (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-333-338
22. Cañas C, Cañas F, Izquierdo J, Echeverri AF, Mejía M, Bonilla-Abadía F, 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):125–129. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000098
23. 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. [Beketova TV, Nasonov EL. Innovacionnye metody lechenija arteriita Takajasu: v fokuse ingibitory interlejkina 6. Sobstvennyj opyt primeneniya tocilizumaba i obzor literatury [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 Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
24. Salvarani C, Magnani L, Catanoso MG, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF-α blockers. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(Suppl 70):S90–93.
25. Campochiaro C, Tomelleri A, Sartorelli S, Cavalli G, De Luca G, Baldissera E, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):509–514. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.005
26. De Kruif M, van Gorp E, Bel E, Gerlag DM, Kunst PW. Streptococcal lung abscesses from a dental focus following tocilizumab: A case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6):951–953.
27. Xenitidis T, Horger M, Zeh G, Kanz L, Henes JC. Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(9):1729–1731. DOI: 10.1093/rheumatology/ket107
28. Youngstein T, Peters J, Hamdulay S, Mewar D, Price-Forbes A, Lloyd M, 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):S11–18.

Антипова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1559-4721>

Солодовникова Л. В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2786-7267>

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>