

Стойкий эффект тоцилизумаба при рефрактерном артериите Такаясу (клиническое наблюдение)

Г.М. Койлубаева¹, А.Ш. Сарыбаев¹, А.М. Болотбекова¹, Т.В. Дубинина², Е.Л. Насонов², Ф.С. Джузенова¹, М.А. Чукубаев¹, З.З. Турдукулов¹, К.А. Джайлобаева³

¹Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики 720040, Киргизская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина 720000, Киргизская Республика, Бишкек, ул. Киевская, 44

¹National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic 720040, Kyrgyz Republic, Bishkek, Togoloka Moldo str., 3
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya str., 44

Контакты: Койлубаева Гулазик Маликовна, makmal@rambler.ru
Contacts: Gulazik Koilubaeva, makmal@rambler.ru

Поступила 30.12.2021
Принята 27.01.2022

Изучение роли интерлейкина 6 (ИЛ-6) в развитии хронического аутоиммунного воспаления привело к разработке инновационных методов лечения различных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в том числе артериита Такаясу (АТ). Учитывая важную роль ИЛ-6 в патогенезе АТ и его связь с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, тоцилизумаб (ТЦЗ) рекомендован в качестве препарата второй линии в случае неэффективности как глюкокортикоидов и базисных противовоспалительных препаратов, так и предшествующей терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α. В статье представлено собственное наблюдение успешного применения ТЦЗ у пациентки с АТ рефрактерного течения.

Ключевые слова: артериит Такаясу, интерлейкин 6, воспаление, тоцилизумаб, рефрактерность, активность, стеноз

Для цитирования: Койлубаева ГМ, Сарыбаев АШ, Болотбекова АМ, Дубинина ТВ, Насонов ЕЛ, Джузенова ФС, Чукубаев МА, Турдукулов ЗЗ, Джайлобаева КА. Стойкий эффект тоцилизумаба при рефрактерном артериите Такаясу (клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):242–248.

PERSISTENT EFFECT OF TOCILIZUMAB IN REFRACTORY TAKAYASU'S ARTERITIS (CLINICAL OBSERVATION)

Gulazik M. Koilubaeva¹, Akpay Sh. Sarybaev¹, Altynay M. Bolotbekova¹, Tatiana V. Dubinina², Evgeny L. Nasonov², Fatima S. Dzhuzenova¹, Marat A. Chukubaev¹, Zamirbek E. Turdukulov¹, Klara A. Dzhalobaeva³

Study of the interleukin 6 (IL-6) role in chronic autoimmune inflammation has led to the development of innovative treatments for various autoimmune inflammatory rheumatic diseases, including Takayasu's arteritis (TAK). Given the important role of IL-6 in the pathogenesis of TAK and its association with high clinical and laboratory activity of the disease, tocilizumab (TCZ) is recommended as a second-line drug if both glucocorticoids and basic anti-inflammatory drugs are inefficient, and previous therapy with tumor necrosis factor-α (alpha) inhibitors.

The article presents our own observation of the successful use of TCZ in a patient with refractory TAK

Key words: Takayasu's arteritis, interleukin 6, inflammation, tocilizumab, refractoriness, activity, stenosis

For citation: Koilubaeva GM, Sarybaev ASH, Bolotbekova AM, Dubinina TV, Nasonov EL, Dzhuzenova FS, Chukubaev MA, Turdukulov ZE, Dzhalobaeva KA. Persistent effect of tocilizumab in refractory Takayasu's arteritis (clinical observation) *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2): 242–248 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-242-248

Артериит Такаясу (АТ) относится к группе системных васкулитов и представляет собой хронический гранулематозный артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей [1]. Распространенность заболевания варьирует в зависимости от региона проживания и этнической принадлежности [2–7]. Так, например, в Европе и США заболеваемость АТ составляет от 0,4 до 2,6 случая, а в странах Азии — от 40 до 60 случаев на 1 млн взрослого населения [8, 9]. АТ чаще всего начинается на втором-третьем десятилетии жизни, болеют преимущественно лица женского пола (80–90%) [1, 2].

Проявления болезни, как правило, включают неспецифические симптомы со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, частые обмороки, транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт), опорно-двигательного аппарата (артралгии и/или артрит, миалгии, хромота), сердечно-сосудистой системы (одышка,

сердцебиение, боли в прекардиальной области, артериальная гипертензия), конституциональные проявления (анорексия, лихорадка, общая слабость, быстрая утомляемость). Частота представленных клинических признаков варьирует в зависимости от локализации пораженного сосуда, выраженности ишемических изменений и осложнений, степени прогрессирования заболевания [9]. Длительно текущее воспаление при АТ может привести к серьезным повреждениям артериального русла, включая утолщение аорты и ее основных ветвей, стеноз и/или окклюзию, формирование аневризм, а также образование тромбов, что может обуславливать нарушение функции кровоснабжаемых органов [2, 10].

При АТ определяется увеличение количества воспалительных Т-хелперных 17 (Th17) и 1 (Th1) клеток, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов: интерферона γ, фактора некроза опухоли α (ФНО-α),

интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8, ИЛ-17А и ИЛ-18 [11–15]. ИЛ-6 обладает широким спектром воздействия на организм человека. Он способен активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. ИЛ-6, продуцируемый различными клетками, участвует в таких физиологических процессах, как миграция и активация моноцитов, остеокластов, а также синтез белков острой фазы воспаления [16]. ИЛ-6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела и иммуноглобулины, и подавлению образования Т-хелперных клеток. Нарушение регуляторных механизмов данных клеточных популяций может играть ключевую роль в формировании хронического аутоиммунного воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [17].

В патогенезе АТ фундаментальную роль играет гиперпродукция ИЛ-6, ассоциированная с высокой активностью заболевания [11, 12]. Внедрение в 2008 г. в клиническую практику моноклональных антител, ингибирующих активность ИЛ-6, является одним из новых и перспективных направлений в фармакотерапии пациентов с этим заболеванием [18]. Применение ингибиторов ИЛ-6 следует рассматривать в качестве потенциального и инновационного (off-label) метода лечения АТ при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к назначению глюкокортикоидов (ГК) и стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а также других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [19–21].

Длительное применение ГК в качестве препаратов первой линии для лечения пациентов с АТ часто связано с серьезными неблагоприятными реакциями и рецидивами при снижении их дозировки или отмене [22]. Такие основные БПВП, как метотрексат (МТ), азатиоприн (АЗА), циклофосфамид (ЦФ) и микофенолата мофетил (ММФ), рекомендованы лишь при резистентности АТ к терапии ГК [23, 24]. Однако стандартные цитостатические препараты в ряде случаев не обеспечивают достижения желаемого клинического и/или стероидсберегающего эффекта, что является показанием для назначения ингибиторов ФНО- α (инфликсимаба, адлимумаба, этанерцепта и др.) [25–28]. Согласно последним рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology), ТЗЦ у больных АТ следует использовать в качестве препарата второй линии, при неэффективности ГК и БПВП, в том числе ингибиторов ФНО- α [29].

Представленное клиническое наблюдение применения тоцилизумаба (ТЦЗ) демонстрирует некоторые особенности течения АТ, трудности ведения больных АТ в реальной клинической практике при недостаточной эффективности ГК и стандартных БПВП. Решение о применении ТЦЗ было одобрено экспертной комиссией по ГИБП Национального центра кардиологии и терапии (НЦКТ) имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Пациентка С., 21 год (1991 г. р.), при первичном осмотре 16.02.2012 предъявляла жалобы на повышенную утомляемость, боли и слабость в нижних конечностях (НК), преимущественно при ходьбе, эпизоды повышения артериального давления (АД) с максимальными значениями до 150/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в дебюте заболевания (с начала сентября 2011 г.) в возрасте 20 лет беспокоили боли в икроножных мышцах, одышка при умеренных физических нагрузках. С 16.02.2012 по 27.02.2012 пациентка находилась на стационарном лечении в отделении ревматологии НЦКТ, где по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) выявлены признаки стеноза брюшной аорты (БА) и ее ветвей. Согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1990 г. в модификации В.К. Sharma [30, 31], верифицирован клинический диагноз: *АТ, IV анатомический тип, стадия активного сосудистого воспаления со склеротическими изменениями, с поражением БА и ее ветвей: критический стеноз (более 75%) инфраренального сегмента; стенотическое поражение левой почечной артерии, суставов (артралгии). Вазоренальная гипертензия (ВАГ).*

При объективном осмотре общее состояние больной было средней тяжести. Кожные покровы бледной окраски. Видимые слизистые оболочки и суставы без изменений. Периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыханий (ЧД) — 16 в мин. Аускультативно отсутствовали патологические шумы в проекции экстракраниальных (сонных, над- и подключичных) артерий и в области сердца. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 уд./мин, пульсация на плечевых и лучевых артериях была сохраненной, за исключением артерий НК: АД на правой и левой верхних конечностях (ВК) — 150/90 мм рт. ст., на НК АД не определялось. По данным лабораторных методов исследования было выявлено снижение уровня гемоглобина до 89 г/л (при норме до 120 г/л), тромбоцитоз — $450 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $320 \times 10^9/\text{л}$), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 43 мм/ч по Панченкову (при норме до 15 мм/ч), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 19,2 мг/мл (при норме до 5 мг/мл); в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи — без патологии; в суточном анализе мочи: белок — 98 мг, уровень сыровоточного креатинина — 68 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 118 мл/мин. Терапия включала применение метилпреднизолона (МП) внутривенно (в/в) капельно (в общей суммарной дозе 1250 мг) и внутрь (24 мг/сут.), МТ по 10 мг/нед. с последующим увеличением дозы до 17,5 мг/нед., фолиевой кислоты — 5 мг/нед., амлодипина — 10 мг/сут., ацетилсалициловой кислоты (АЦС) — 100 мг/сут. С 14.05.2012 по 18.05.2012 пациентка обследовалась в ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва) с целью определения тактики хирургического лечения, где по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с ангиографией была выявлена картина субтотального стеноза инфраренального сегмента БА, субтотального стеноза верхней брыжеечной артерии (ВБА), 50% стеноза левой почечной артерии (ПА) (рис. 1, 2).

Учитывая высокую активность воспалительного процесса (СРБ — 14,3 мг/л; СОЭ — 39 мм/ч), решением консилиума ведущих ангиохирургов ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского было принято отсрочить хирургическое вмешательство на БА до снижения лабораторных показателей активности. Продолжена терапия МТ в дозе 17,5 мг/нед., МП — 24 мг/сут., амлодипином — 10 мг/сут., АЦС — 100 мг/сут. С 18.06.2013 по 26.06.2013 пациентка

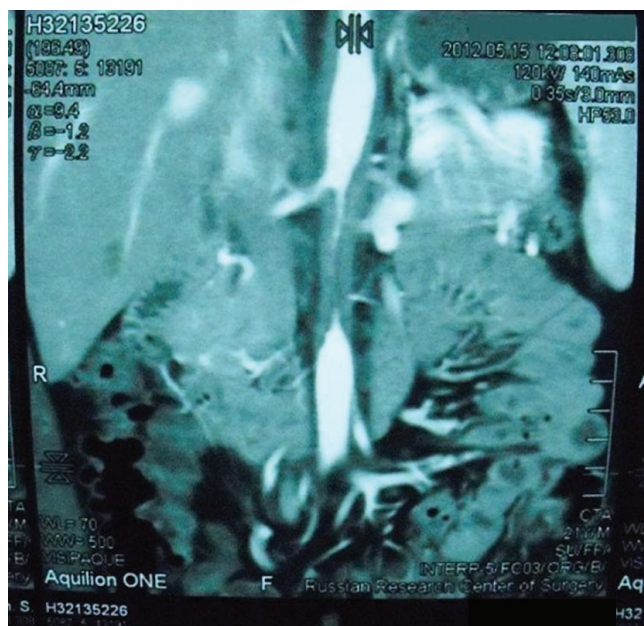


Рис. 1. Брюшная аортография с в/в болюсным контрастированием: стенки брюшной аорты в супра- и инфраренальном сегментах утолщены, с признаками субтотального стеноза в инфраренальном сегменте

находилась на стационарном лечении в НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД» (г. Москва), где при обследовании сохранялись лабораторные признаки активного воспалительного процесса: ИЛ-6 — 10,5 пг/мл (при норме менее 6,4 пг/мл), СРБ — 6,2 мг/л (при норме до 5 мг/л), СОЭ — 26 мм/ч (при норме до 15 мм/ч), тромбоцитоз — $531 \times 10^9/\text{л}$ (при норме до $320 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин — 106 г/л). При УЗДГ артерий НК выявлено следующее: комплекс интима-медиа не утолщен; кровоток в артериях сохранен; в дистальных отделах артерий голени кровотоки коллатерального типа, со сниженными скоростными характеристиками; в правой общей подвздошной артерии (ОПА) кровотоки визуализировались, коллатерального типа; в левой ОПА кровотоки не визуализировались. В заключении: во всех стандартных точках исследования артерий НК регистрировался коллатеральный кровоток, была выявлена картина субокклюзии дистального отдела аорты и окклюзии ОПА слева. При этом на МСКТ-артериографии сосудов НК отсутствовали признаки какого-либо стенотического и/или окклюзионного поражения (рис. 3).

АД на ВК — 150/90 мм рт. ст., АД на НК не определялось. Ревматологом из Университетской клинической больницы №3 (г. Москва) рекомендовано продолжить лечение МП в суточной дозе 16 мг (к этому времени доза препарата была снижена с 24 до 16 мг), МТ в дозе 15 мг/нед. в сочетании с лефлуномидом (ЛФ) в дозе 20 мг/сут. Решением консилиума ведущих специалистов НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД» было рекомендовано проведение открытого хирургического вмешательства на БА при наличии на тот момент противопоказаний к эндоваскулярному лечению (в связи с активностью воспалительного процесса). На 5-й день применения сочетанной цитостатической терапии МТ в дозе 15 мг/нед. и ЛФ в дозе 20 мг/сут. появились выраженные диспепсические явления, в связи с чем последний был отменен.

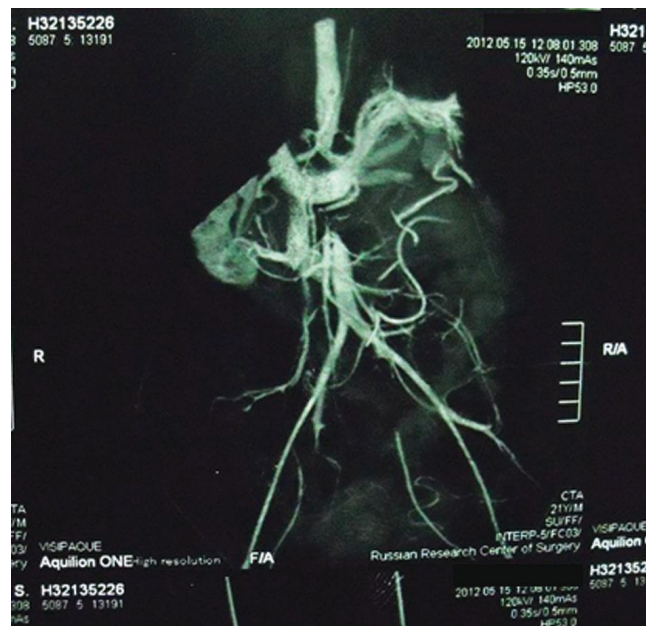


Рис. 2. 3D-реконструкция брюшной аортографии: признаки субтотального стеноза верхней брыжеечной артерии и 50%-го стеноза левой почечной артерии



Рис. 3. МСКТ-артериография сосудов нижних конечностей: дистальные отделы поверхностной бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовой, малоберцовой артерий без поражения

04.10.2013 при повторной госпитализации в НЦКТ подтвержден диагноз АТ, IV анатомический тип, стадия активного сосудистого воспаления со склеротическими изменениями, тяжелое обострение, BVAS (Бирмингемский индекс активности васкулита, Birmingham Vasculitis Activity Score [32]) — 7 баллов, с поражением БА и ее ветвей (субтотальный стеноз инфраренального сегмента, субтотальный стеноз ВБА, 50%-й стеноз левой ПА), ВАГ. Решением экспертной комиссии по ГИБП была начата терапия тоцилизумабом в дозе 480 мг (из расчета 8 мг на 1 кг веса) в/в капельно 1 раз в 4 недели в сочетании с МП в дозе 16 мг/сут. и МТ — 15 мг/нед. Всего было проведено 6 инфузий ТЗМ (последнее введение — 06.03.2014). На тот момент пероральная доза МП составляла уже

3 мг/сут. (к 20-й неделе от начала терапии ТЦЗ), доза МТ была снижена до 10 мг/нед., продолжено лечение амлодипином в дозе 10 мг/сут. и АЦС — 100 мг/сут.

14.04.2014 пациентка была госпитализирована в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии (НЦССХ) им. А.Н. Бакулева РАМН (г. Москва), где при обследовании сохранялась анемия (гемоглобин — 96 г/л), количество тромбоцитов было в пределах нормальных значений — $235 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 3 мм/ч по Панченкову, СРБ — 0,06 мг/мл, ИЛ-6 — 4,4 пг/мл (при норме <7 пг/мл), в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи — без патологии. 18.04.2014 проведено аорто-аортальное шунтирование 14 мм политетрафторэтиленовым (ПТФЭ) эксплантатом от нижнегрудного к инфраренальному отделу БА, имплантация левой ПА в эксплантат. Послеоперационный период проходил без осложнений. По данным контрольной УЗДГ (25.04.2014): аорто-аортальный шунт и левая ПА были проходимы, определялись признаки стеноза в устье левой ПА. 28.04.2014 пациентка была выписана из НЦССХ с рекомендациями продолжить прием МП — 3 мг/сут., МТ — 10 мг/нед., фолиевой кислоты — 3 мг/нед., бисопролола — 2,5 мг/сут., АЦС — 100 мг/сут.

Через 4 месяца (01.08.2014) после проведения аорто-аортального шунтирования и пластики левой ПА клинические и лабораторные признаки активности АТ отсутствовали. При обследовании: гемоглобин — 120 г/л, тромбоциты — $210 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 5 мм/ч, СРБ — 2 мг/мл, ИЛ-6 — 0,6 пг/мл (при норме до 10 пг/мл); в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи — без патологии. При объективном осмотре общее состояние было признано удовлетворительным; АД на ВК — 120/70 мм рт. ст., АД на НК — 130/80 мм рт. ст. Доза МП была снижена до 2 мг/сут. с последующей полной отменой через 1 месяц (02.09.2014). Доза МТ была снижена до 7,5 мг/нед. с последующей отменой через 2 месяца (04.12.2014). Продолжено лечение АЦС — 100 мг/сут. В последующем пациентка нерегулярно проходила амбулаторное обследование в НЦКТ.

20.03.2018 зарегистрирована первая беременность на сроке гестации 8 недель. В связи с отсутствием клинико-лабораторной активности и состоятельностью аорто-аортального шунта и имплантата левой ПА (по данным контрольной УЗДГ) консилиумом ведущих специалистов НЦКТ было принято решение о пролонгировании беременности, рекомендовано продолжить прием АЦС в дозе 100 мг/сут. 26.10.2018 в Городском перинатальном центре № 4 (г. Бишкек) на сроке гестации 39 недель проведено родоразрешение посредством кесарева сечения. Послеродовый период проходил без осложнений. После первого родоразрешения пациентке неоднократно разъяснялся высокий риск обострения и развития тяжелых осложнений при повторных беременностях; несмотря на это при плановом обследовании 03.09.2020 была диагностирована вторая беременность на сроке 12–13 недель. На момент осмотра пациентка активных жалоб не предъявляла. При объективном осмотре общее состояние больной было относительно удовлетворительным. При аускультации отсутствовали патологические шумы в проекции экстракраниальных артерий, БА и в области сердца. Ритм сердца правильный, ЧСС — 78 уд./мин, пульсация на плечевых и лучевых артериях была сохранной, АД на правой и левой ВК — 140/90 мм рт. ст., АД на левой НК — 150/110 мм рт. ст., АД на правой

НК — 160/120 мм рт. ст. Гемоглобин — 115 г/л, тромбоциты — $350 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 20 мм/ч по Панченкову, СРБ — 4,5 мг/мл, ИЛ-6 — 0,85 пг/мл; биохимический анализ крови и общий анализ мочи — без патологии; в суточном анализе мочи белок — 80 мг, креатинин — 69 мкмоль/л, СКФ — 108 мл/мин. По данным контрольной УЗДГ: аорто-аортальный шунт был проходим; гемодинамически значимые изменения на ПА не обнаружены. Консилиумом ведущих сотрудников НЦКТ с участием ангиохирургов было принято решение пролонгировать беременность в связи с отсутствием абсолютных показаний для ее прерывания. Для уточнения генеза артериальной гипертензии (АГ) и оценки состоятельности артериальных шунтов планировалась КТ-ангиография с контрастированием БА и ее ветвей с захватом ПА, проведение которой не представлялось возможным в связи с беременностью. Рекомендовано применение метилдопы 1000 мг/сут. с титрованием дозы препарата до максимальной суточной (2000–3000 мг), с добавлением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда (коринфар-ретард — до 60 мг/сут.) при стойкой АГ, а также продолжить прием АЦС в дозе 100 мг/сут.

05.02.2021 проведен повторный плановый осмотр пациентки на фоне беременности со сроком гестации 35 недель. При объективном смотре общее состояние больной было относительно удовлетворительным. АД на правой ВК — 110/60 мм рт. ст., АД на левой ВК — 110/70 мм рт. ст.; АД на правой НК — 140/100 мм рт. ст., АД на левой НК — 140/110 мм рт. ст. Гемоглобин — 103 г/л, тромбоциты — $365 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 25 мм/ч по Панченкову, СРБ — 5,32 мг/мл, ИЛ-6 — 0,79 пг/мл; биохимический анализ крови и общий анализ мочи — без патологии. Пациентка на тот момент принимала метилдопу — 2000 мг/сут. и АЦС — 100 мг/сут. 01.03.2021 в Городском перинатальном центре № 4 (г. Бишкек) на сроке беременности 39 недель проведено второе родоразрешение путем кесарева сечения. Послеродовый период проходил без осложнений. В последующем пациентка не явилась на амбулаторный осмотр, несмотря на неоднократные рекомендации о необходимости проведения контрольной МСКТ-панаортографии с контрастированием для оценки состоятельности артериальных шунтов и выявления новых возможных очагов стенотического поражения.

Обсуждение

Терапия рефрактерного АТ в реальной клинической практике до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой. Применение ГК при этом заболевании не всегда бывает эффективным, даже при их длительном использовании, а при попытке снижения дозы преднизолона (ПЗ) часто наблюдаются рецидивы заболевания с прогрессированием сосудистых и ишемических осложнений. ГК являются препаратами первой линии для лечения пациентов с АТ, развитие неблагоприятных реакций на фоне гормональной терапии является серьезным препятствием для длительного ее проведения.

У пациентов с АТ наблюдается повышенная экспрессия Th1- и Th17-цитокинов [14]. В то же время ГК снижают концентрацию только Th1-цитокинов, не влияя на уровень Th17-цитокинов, уровень которых напрямую зависит от провоспалительного эффекта ИЛ-6. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует продукцию не только Th17-клеток,

но и трансформирующего фактора роста β и ИЛ-1 β , которые при АТ играют ключевую роль в формировании хронического аутоиммунного воспаления. Поэтому использование ингибиторов ИЛ-6 является перспективным методом лечения АТ, позволяющим воздействовать на различные звенья патогенеза заболевания.

Согласно данным ряда исследований, у большинства пациентов с АТ, имеющих множественное поражение сосудов со стойкой клинко-лабораторной активностью, с частыми тяжелыми обострениями и рефрактерностью к ГК развиваются необратимые сосудистые повреждения (критические стенозы, окклюзии и аневризмы), требующие проведения своевременного реконструктивного хирургического вмешательства [33, 34].

Представленный клинический случай демонстрирует громадный потенциал применения ТЦЗ в лечении пациентов с рефрактерным течением АТ. В течение 89 месяцев после начала антицитокиновой терапии наблюдались полная клинко-лабораторная ремиссия и отсутствие рецидивов заболевания, что обеспечило возможность проведения аорто-аортального шунтирования и пластики левой ПА.

Впервые успешное применение ТЦЗ при АТ было описано N. Nishimoto и соавт. [18] у пациентки 20 лет с активным, резистентным и рецидивирующим течением АТ. Клиническая картина у нее была обусловлена выраженными стенозирующими изменениями общих сонных, левой подключичной, правой брахиоцефальной артерий, восходящего и нисходящего отделов аорты. На фоне терапии ТЦЗ купировались все клинические симптомы (каротидиния, частые эпизоды обморочного состояния, боли в области сердца), улучшились лабораторные показатели (через 39 месяцев от начала применения ТЦЗ нормализовался уровень ИЛ-6). Доза ПЗ была снижена с 60 до 7,5 мг/сут.

В первом японском двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) изучалась эффективность ТЦЗ при АТ с мониторингом всех клинко-лабораторных параметров и частоты рецидивов заболевания [19]. В этой работе эпизоды рецидивов болезни оценивались по 5 установленным категориям, включая объективные и субъективные клинические проявления, содержание белков острой фазы воспаления. Авторы старались избегать излишней лучевой нагрузки, связанной с проведением повторных ангиографий, поэтому для оценки эффективности ТЦЗ и диагностики рецидивов заболевания инструментальные методы визуализации не использовались. Обязательным условием в ходе этих исследований было снижение дозы ГК до минимально возможной. Так, фоновая пероральная доза ПЗ снижалась на 10% в неделю до 0,1 мг/кг/сут. уже с 4-й недели от начала терапии ТЦЗ. В нашем клиническом случае снижение дозы МП было начато с 8-й недели. МП был полностью отменен к 44-й неделе, а МТ — к 46-й неделе от начала терапии ТЦЗ. В упомянутом выше РПКИ положительный клинический эффект ТЦЗ был обусловлен подавлением синтеза и активности ИЛ-6, а не действием препарата на острофазовые показатели, что подтверждается данными нашего клинического наблюдения: снижение уровня СРБ и СОЭ отмечалось уже через 16 месяцев от начала терапии ГК в сочетании с МТ, а нормализация концентрации ИЛ-6 регистрировалась только после 26 месяцев лечения ГК и МТ и через 6 месяцев от начала применения ТЦЗ (с разницей в 20 месяцев). Нормальный уровень

ИЛ-6 и лабораторных показателей воспалительной активности сохранялся на протяжении 89 месяцев динамического наблюдения.

В задачи исследования N. Abisrog и соавт. [35] не входило снижение дозы ГК и БПВП в группе пациентов, получавших ТЦЗ. При этом отсутствие рецидивов заболевания на фоне лечения ТЦЗ наблюдалось значительно чаще (в 75% случаев), чем в группе плацебо (в 25% случаев).

Y. Nakaoka и соавт. [24] оценивали безопасность и эффективность ТЦЗ у пациентов с АТ, не отвечающих на традиционную терапию ГК и БПВП. Так, 4 пациента с АТ, у которых была выявлена резистентность к ГК, получали ТЦЗ по 8 мг/кг в/в капельно 1 раз в 4 недели на протяжении 24 месяцев и более (от 24 до 51 месяца). В этом исследовании оценивались клинические симптомы, содержание ИЛ-6 и сывороточных белков острой фазы (СРБ, амилоидного белка А), терапевтическая доза ГК, необходимая для поддержания ремиссии; использовалась визуализация пораженных сосудов с помощью КТ или магнитно-резонансной (МР) ангиографии. У всех пациентов был получен хороший клинический ответ с быстрой нормализацией уровня белков острой фазы. Средняя доза ПЗ была снижена с 21,3 до 1,5 мг/сут. При этом уровень ИЛ-6 после нескольких инфузий ТЦЗ оставался повышенным у всех пациентов. В дальнейшем он постепенно снижался в течение разного времени. Наряду со снижением уровня ИЛ-6 у двух пациентов отмечалось уменьшение степени утолщения стенок пораженных артерий (по данным МР-ангиографии). Никаких неблагоприятных реакций, связанных с применением ТЦЗ, не наблюдалось. В этой небольшой выборке пациентов с рефрактерным АТ терапия ТЦЗ сопровождалась хорошей эффективностью и удовлетворительной переносимостью.

О высокой эффективности ТЦЗ (85%) при АТ сообщается в ряде других исследований, где удалось снизить дозу ГК до минимальной или полностью отменить гормональные препараты у каждого десятого, а также БПВП — у каждого второго пациента [36–38].

В представленном нами клиническом наблюдении у больной с тяжелым поражением БА в виде субтотального стеноза инфраренального сегмента и ВБА, 50%-го стеноза левой ПА, со стойкой ВАГ терапия ТЦЗ позволила достичь и сохранить длительную клинко-лабораторную ремиссию заболевания (в течение 89 месяцев) с быстрым снижением дозы и полной отменой ГК и МТ, а также провести сложную хирургическую реконструктивную операцию на БА. Кроме того, на фоне ремиссии две беременности на полном сроке (39 недель) завершились благополучным рождением, что является приоритетной задачей для любой молодой женщины с таким серьезным ИВРЗ, как АТ [39]. Отсутствие данных инструментальных методов визуализации (контрольной КТ-ангиографии), которые позволяли бы получить более полную информацию о результатах лечения, к сожалению, было обусловлено низкой комплаентностью больной.

Таким образом, предварительные результаты представленных зарубежных исследований с небольшой выборкой больных АТ и наше собственное наблюдение позволяют говорить о целесообразности проведения крупных РПКИ на большом клиническом материале для разработки официальных рекомендаций по применению ингибиторов ИЛ-6 в лечении пациентов с рефрактерным АТ, нуждающихся в данной терапии.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: A review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481-486. doi: 10.1136/jcp.55.7.481
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):1008-1011. doi: 10.1093/rheumatology/kep153
- Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(2):89-99.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-929. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
- Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey — Clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52):S59-S64.
- Karageorgaki ZT, Bertsias GK, Mavragani CP, Kritikos HD, Spyropoulou-Vlachou M, Drosos AA, et al. Takayasu arteritis: Epidemiological, clinical, and immunogenetic features in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52): S33-S39.
- Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan — New classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997;48(5):369-379. doi: 10.1177/000331979704800501
- Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with Takayasu arteritis observed from cross-country research in Japan: Age and sex specificity. *Circulation.* 2015;132:17019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547
- Brunner J, Feldman BM, Tyrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(10):1806-1814. doi: 10.1093/rheumatology/keq167
- Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. 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
- Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(5):545-548. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
- 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): S32-S35.
- Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(5):1353-1360. doi: 10.1002/art.39037
- 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-S27.
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуноопосредованных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Чой Э. Второе поколение ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 — новая веха в ревматологии. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(23). [Nasonov EL, Lila AM, Choi E. The second generation of interleukin 6 receptor inhibitors is a new milestone in rheumatology. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(23) (In Russ.)]. URL: https://umedp.ru/articles/vtoroe_pokolenie_ingibitorov_reseptorov_interleykina_6_novaya_vekha_v_revmatologii_obschcherossiyski.html (Дата доступа: ##.##.2022)
- 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(4):1197-1200. doi: 10.1002/art.23373. PMID: 18383395
- Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, 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/annrheum-dis-2017-211878
- Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:211-217. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265
- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):578-582. doi: 10.1002/art.1780370420
- Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 2003;30(8):1793-1798.
- Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(11):1871-1875. doi: 10.1007/s10067-007-0596-z
- Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J.* 2013;54(6):405-411. doi: 10.1536/ihj.54.405
- Mekinian A, Néel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation, French Vasculitis Study Group and Société Nationale Française de Médecine Interne. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):882-886. doi: 10.1093/rheumatology/ker380
- Clifford A, Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: An update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:7-15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000004
- Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, et al.; French Takayasu Network. 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
- Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: Experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(7):1079-1083. doi: 10.1002/acr.21636
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations

- for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
30. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-1134. doi: 10.1002/art.1780330811
 31. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54(Suppl): S141-S147. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88783-3
 32. Luqmani R. Evaluation of vasculitis disease activity in Europe. *Eur J Intern Med.* 2001;12(5):401-402. doi: 10.1016/s0953-6205(01)00158-3
 33. 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):1000-1009. doi: 10.1002/art.22404
 34. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2013;168:3-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.022
 35. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O; Club Rhumatismes et Inflammation, and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1143-1149. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019
 36. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, 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):1720-1729. doi: 10.1002/acr.21750
 37. Salvarani C, Magnani L, Catano M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: A novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(1):151-156. doi: 10.1093/rheumatology/ker296
 38. Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, 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
 39. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):536-548. [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: 10.14412/1995-4484-2017-536-548

Койлубаева Г.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>
 Сарыбаев А.Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2172-9776>
 Болотбекова А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>
 Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
 Джузенова Ф.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4810-4875>
 Чукубаев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5842-5066>
 Турдукулов З.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7274-264X>
 Джайлобаева К.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0770-5121>