

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**БОРОДИНА Ирина Эдуардовна**

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА  
И СТРУКТУРА ОРГАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ АРТЕРИИТЕ ТАКАЯСУ**

3.1.27. Ревматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Попов Артем Анатольевич,**  
доктор медицинских наук, доцент

Москва– 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>4</b>
<b>Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АРТЕРИИТЕ ТАКАЯСУ (АТ)</b> .....	<b>11</b>
1.1. Распространенность, этиология.....	11
1.2. Диагностические критерии и оценка активности заболевания.....	13
1.3. Роль лучевой диагностики при установлении диагноза и мониторинге заболевания.....	15
1.4. Морфологические аспекты артериита Такаясусу.....	17
1.5. Лечение артериита Такаясусу.....	19
1.6. Поражение внутренних органов при артериите Такаясусу.....	22
1.6.1. Поражение сердечно-сосудистой системы.....	22
1.6.2. Поражение почек при артериите Такаясусу.....	23
1.6.3. Поражение легких при АТ.....	24
1.6.4. Поражение желудочно-кишечного тракта при АТ.....	24
1.6.5. Поражение эндокринной системы при АТ.....	24
1.6.6. Поражение нервной системы при АТ.....	25
1.6.7. Поражение системы кроветворения при АТ.....	25
1.6.8. Поражение кожи при АТ.....	25
1.6.9. Поражение глаз при АТ.....	25
1.7. Общая выживаемость больных артериитом Такаясусу.....	26
1.8. Маркеры тромбофилии.....	28
1.9. Осведомленность врачей как важная часть ранней диагностики заболеваний.....	31
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	<b>34</b>
2.1. Дизайн исследования.....	34
2.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	35
2.3. Методы исследования.....	38
2.3.1. Лабораторные общеклинические и иммунологические методы.....	38
2.3.2. Морфологическая часть исследования.....	39
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	39
2.3.4. Статистическая обработка данных.....	40
<b>Глава 3. ВЫЖИВАЕМОСТЬ, ПОРАЖЕНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ</b> .....	<b>41</b>
3.1. Выживаемость пациентов с артериитом Такаясусу.....	41
3.2. Факторы неблагоприятного прогноза артериита Такаясусу.....	48
3.3. Причины смерти пациентов с артериитом Такаясусу по данным аутопсий.....	52
3.4. Морфологические особенности поражения внутренних органов.....	60

<b>Глава 4. ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ .....</b>	<b>71</b>
<b>Глава 5. СТРУКТУРА И ПРИЧИНЫ ПОЗДНЕГО УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ .....</b>	<b>79</b>
5.1. Пилотная оценка информированности врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области об артериите Такаясу .....	79
<b>Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>83</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>91</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>91</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>92</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>93</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>96</b>
<b>Приложение А (обязательное). Анкета осведомленности врачей об артериите Такаясу .....</b>	<b>122</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Артериит Такаясу (АТ) – системный васкулит с поражением крупных сосудов, развивающийся, как правило, у пациентов моложе 50 лет и часто характеризующийся артериитом, прежде всего гранулематозным, с преимущественным поражением аорты и/или ее главных ветвей [10].

В структуре летальности пациентов, страдающих АТ, превалируют сердечно-сосудистые причины: острые нарушения мозгового кровообращения [163], инфаркт миокарда [181], тромбоэмболия легочных артерий [199], разрыв аневризм крупных сосудов [165], внезапная коронарная смерть [108], сердечная недостаточность [142], мезентериальный тромбоз [165], а также послеоперационные осложнения [142] и онкологические заболевания [180].

Артериит Такаясу характеризуется высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, особенно тромботических осложнений [46]. В последние годы для более точной оценки риска тромботических осложнений изучается значимость выявления полиморфизмов генов наследственной тромбофилии (ГТ). Наследственная тромбофилия относится к гетерогенной группе наследственных и приобретенных состояний со склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови. ГТ включает артериальный, артериолярный, микроциркуляторный (капиллярное русло), венозный и смешанный (повреждение различных типов вен) тромбоз. Имеются единичные сообщения о сочетании АТ с генетическими тромбофилиями [11]. Описаны случаи ассоциации артериита Такаясу и мутации Лейдена [203]. Однако исследований, посвященных распространенности и роли полиморфизмов генов гемостаза в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с АТ, обнаружить не удалось.

Неспецифичность и разнообразие клинических симптомов, отсутствие у врачей настороженности по отношению к АТ могут приводить к ошибочной диагностике фибромышечной дисплазии сосудов, атеросклеротического поражения артерий (несмотря на молодой возраст пациентов), инфекционных и неопластических процессов. Частота ошибочных диагнозов при первичном

осмотре достигает 80,7% [27]. Диагноз АТ в 80% случаев ставится лишь через 2–11 лет со времени появления первых симптомов заболевания [35; 191]. Между тем позднее начало лечения АТ повышает риски развития осложнений, стойкой утраты трудоспособности и смерти. Ранняя постановка диагноза и начало лечения являются одной из парадигм современной ревматологии. Разработано понятие «окна возможностей», предусматривающее максимальное сокращение срока от дебюта первых симптомов заболевания до инициации болезнь-модифицирующей терапии [59; 77]. Длительный срок от начала первых симптомов до начала терапии может являться неблагоприятным прогностическим фактором практически для всех заболеваний внутренних органов при АТ. Все вышеизложенное определяет актуальность проблемы изучения факторов, влияющих на прогноз и течение артериита Такаясу.

**Цель исследования** – изучить клинико-прогностические факторы риска и морфологические особенности органных поражений при артериите Такаясу.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить факторы, влияющие на общую выживаемость пациентов с артериитом Такаясу, и определить причины летальных исходов.

2. Проанализировать морфологические особенности поражения внутренних органов, ассоциированного с артериитом Такаясу по материалам аутопсий за период с 1979 по 2018 гг.

3. Определить роль полиморфизмов генов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза в течении и развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с АТ.

4. Дать оценку осведомленности врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области о методах диагностики и лечения артериита Такаясу.

#### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации представлена комплексная морфологическая характеристика патологии внутренних органов, ассоциированной с артериитом Такаясу.

По результатам молекулярно-генетического исследования получены данные о высокой частоте распространенности носительства полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с АТ.

С использованием разработанного опросника установлена осведомленность врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской Области о диагностике и современных подходах к лечению АТ.

### **Практическая значимость работы**

1. Разработана прогностическая модель для определения риска развития летального исхода у пациентов с артериитом Такаясу.

2. Выявленная комбинация полиморфизмов генов ITGA2 и PAI-I в сочетании с дополнительными методами лабораторно-инструментальной диагностики может быть рассмотрена в качестве фактора риска развития артериита Такаясу.

3. Для пациентов с АТ характерна высокая частота поражения внутренних органов и систем, что следует учитывать при наблюдении пациентов и выборе оптимального алгоритма лечебно-диагностических мероприятий.

4. Низкий уровень знаний врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области по вопросам диагностики и лечения артериита Такаясу определяет необходимость совершенствования методик постдипломного образования.

5. Разработанный информационный портал [www.takayasub6.ru](http://www.takayasub6.ru) позволит повысить информированность пациентов и врачей о методах диагностики и лечения артериита Такаясу.

### **Методология и методы исследования**

Проведен анализ отечественных и зарубежных данных, посвященной выживаемости, клинико-прогностическим факторам риска, особенностям поражения внутренних органов при артериите Такаясу. В ретроспективной части исследования 135 пациентам проведён анализ выживаемости, причин смерти, сроков от момента первых симптомов до постановки диагноза. В проспективном этапе исследования 43 пациентам с АТ оценена частота выявления

полиморфизмов генов FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, FBG, PAI-1 и их роль в развитии сосудистых событий. Для верификации АТ использовались классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ARC, 1990), критерии отечественного ученого Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированные критерии Ishikawa (1996). При одномоментном исследовании были опрошены 200 врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области на предмет осведомленности об артериите Такаясу.

Всем пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное, инструментальное исследования на сертифицированном оборудовании по стандартным протоколам.

Статистическая обработка данных составлялась в программе Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics 26.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На общую выживаемость пациентов с артериитом Такаясу негативное влияние оказывают следующие факторы: мужской пол ( $p = 0,013$ ), наличие сердечно-сосудистых событий ( $p = 0,001$ ), длительность более четырех лет от момента первых симптомов до установления заболевания ( $p = 0,002$ ). Наиболее частыми причинами смерти являются сосудистые события – 75,8% случаев.

2. Поражения внутренних органов пациентов с артериитом Такаясу напрямую связаны с ремоделированием сосудистой стенки, а также обуславливаются коморбидным фоном. Артериит Такаясу характеризуется высокой распространенностью поражения артерий атеросклеротическим процессом (95,4% случаев), несмотря на молодой возраст.

3. Пациенты с АТ значимо чаще являются носителями полиморфизмов генов ITGA2 ( $p = 0,001$ ; ОШ = 3,414; ДИ = 1,610–7,237), PAI-I ( $p = 0,033$ ; ОШ = 2,631; ДИ = 1,083–6,391) по сравнению с группой контроля. Для пациентов с АТ характерно сочетание двух и более ( $p = 0,010$ ; ОШ = 2,615; ДИ = 1,239–5,522), и четырех и более полиморфизмов генов тромбофилии ( $p = 0,024$ ; ОШ = 2,573; ДИ = 1,112–5,955) по сравнению с группой контроля.

4. Уровень информированности врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области о клинических проявлениях и критериях диагноза АТ, а также о применении клинических рекомендаций в диагностике АТ следует рассматривать как недостаточный.

#### **Внедрение результатов исследования**

Данные, представленные в диссертационном исследовании, включены в занятия студентов, интернов и ординаторов, в циклы усовершенствования врачей-ревматологов на кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в клиническую практику ГАУЗ СО «Областной клинической больницы № 1» Министерства здравоохранения Свердловской области.

Основные положения диссертационного исследования включены в учебное пособие «Артериит Такаясу» для клинических ординаторов и врачей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки.

На основании полученных результатов диссертационного исследования создан информационный портал для врачей и пациентов [www.takayasu66.ru](http://www.takayasu66.ru) с целью повышения осведомленности о заболевании.

#### **Личный вклад автора**

Автором подготовлен обзор данных отечественной и зарубежной литературы, разработан дизайн исследования, проанализированы данные историй болезни и протоколов патологоанатомических исследований, сформирована электронная база данных, проведен анализ и обобщение полученных результатов, внедрение результатов исследования в клиническую практику, написание и оформление рукописи. С помощью прикладных программ выполнена статистическая обработка полученных материалов и анализ полученных данных. Автором проведены разработка и мониторинг сайта [www.takayasu66.ru](http://www.takayasu66.ru).

#### **Степень достоверности и апробации результатов**

Степень достоверности и апробации результатов проведенного исследования определяется количеством клинических наблюдений с использованием



современных методик исследования. Диагноз АТ основывался на трех классификационных критериях: ACR (1990), Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996), и/или диагноз был подтвержден морфологически. Полученные данные проанализированы с помощью статистических программ, подтвердившие свою достоверность. Методики обследования были стандартизированы для всех групп исследования. Сформулированные по итогам настоящего исследования выводы и практические рекомендации базируются на результатах проведенного исследования.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференции аспирантов и молодых ученых на иностранных языках Уральского государственного медицинского университета «Research in modern medicine» (г. Екатеринбург, 25 марта 2014 г.; 24 марта 2015 г.), на Международной научно-практической конференции на иностранных языках Уральского государственного педагогического университета «Актуальные проблемы профессиональной сферы в современном мире» (г. Екатеринбург, 26 марта 2015 г.), на Областном Съезде ревматологов (г. Екатеринбург, 15 сентября 2018 г.), на XIII Национальном Конгрессе терапевтов Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) (г. Москва, 22 ноября 2018 г.); на XVIII Всероссийской Школе ревматологии им. академика В. А. Насоновой (г. Москва, 21 марта 2019 г.); на ежегодном конгрессе Европейского альянса ассоциации ревматологов EULAR (г. Мадрид, 12–15 июня 2019 г.); на Третьем Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (г. Екатеринбург, 20 ноября 2019 г.); на циклах повышения квалификации и усовершенствования врачей-ревматологов кафедры ФПК и ПП Уральского государственного медицинского университета (г. Екатеринбург, март/декабрь 2020/2021/2022 гг.), на Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (г. Екатеринбург, 13 мая 2022 г.), на международном конгрессе The Lancet Summit: Sex and gender in rheumatology (г. Лондон, 22–23 сентября 2022 г.), на Втором Форуме

ревматологов Уральского федерального округа, посвященном столетию со дня рождения академика РАН В. А. Насоновой (г. Челябинск, 12 ноября 2022 г.), на XII Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням (г. Москва, 10 февраля 2023 г.).

### **Публикации по теме диссертации**

Основные положения диссертации изложены в 13 печатных работах, в том числе в 12 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, из них статей в журналах, индексируемых базой данных Scopus – 5, Web of Science (Web) – 4, PubMed – 2.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 123 страницах и состоит из введения, литературного обзора, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 234 источника, из них – 42 работы отечественных и 192 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 21 рисунком, содержит клинические примеры.

## **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АРТЕРИИТЕ ТАКАЯСУ (АТ)**

### **1.1. Распространенность, этиология**

Артериит Такаясусу (АТ) – системный васкулит с поражением крупных сосудов, как правило, развивается у пациентов моложе 50 лет и характеризуется артериитом, часто гранулематозным, с преимущественным поражением аорты и/или ее главных ветвей [10].

Заболевание имеет много синонимов: неспецифический аортоартериит, болезнь отсутствия пульса, синдром дуги аорты, синдром Марторелля, окклюзивная тромбоаортопатия. Однако в действующей Международной классификации системных васкулитов (Chapel Hill Consensus Conference, 2012) заболевание принято называть «артериит Такаясусу»[40; 118].

В Российской Федерации эпидемиологические данные о заболевании отсутствуют. Распространенность АТ варьирует от 0,8 до 2,6 случая на 1 000 000 в зависимости от региона проживания и этнической группы [41].

Наиболее часто АТ встречается в странах Азии, Южной Америке, реже – в Европе и Северной Америке [178; 189]. В Японии ежегодно регистрируются от ста до двухсот вновь выявленных больных АТ [178]. В Корее сообщается о более высокой распространенности – 2,82 на 10 000 человек [181].

Этиология заболевания неизвестна. В настоящее время существует несколько гипотез возникновения АТ. Описаны случаи дебюта заболевания после перенесенной стрептококковой и вирусной инфекций, а также туберкулеза [21; 57; 148; 170;].

«Гормональную» гипотезу возникновения болезни в определенной мере подтверждает превалирование среди больных АТ женщин [37]. У детей АТ обычно дебютирует после девяти лет, когда ребенок вступает в период пубертата [127].

Обсуждается гипотеза о роли аутоиммунных процессов [190], влиянии генетических факторов [176]. Описаны случаи АТ у кровных родственников и у однойцевых близнецов [130]. АТ рассматривают как типичную болезнь HLA I

класса, в отличие от гигантоклеточного артериита (ГКА), относящегося к HLA II класса [8; 23; 221]. Предполагается, что неизвестный стимул запускает экспрессию некоего белка в ткани аорты, который, в свою очередь, индуцирует связанный с основной цепью I класса гистосовместимости A (MICA) на сосудистых клетках. Т-клетки и NK-клетки распознают MICA на гладкомышечных клетках сосудов и высвобождают перфорин, что приводит к острому воспалению сосудов [50].

Ассоциация между артериитом Такаясу и аллелями/локусами HLA и не-HLA представлена в Таблице 1 [112].

Таблица 1 – Ассоциация между артериитом Такаясу и аллелями/локусами HLA и не-HLA

	Аллеи/локусы	Изученная популяция	Ассоциация с АТ
HLA класс I	A (A10)	Япония	Возможная протективная роль
	B39	Япония, Мексика	Предрасположенность, связанная с B52
	B51	Япония, Индия, Турция	Предрасположенность к АТ
	B52*01	Япония, Китай, Северная Америка, Турция, Индия, Мексика	Предрасположенность к АТ, неблагоприятный прогноз заболевания, связь с тяжелым течением
	B67	Япония	Предрасположенность к АТ
	Cw*07	Европа, Америка, Турция	Возможная протективная роль
	Cw*12	Европа, Америка, Азия	Предрасположенность к АТ
HLA класс II	DRB1*0405	Северная Америка, Европа	Предрасположенность к АТ
	DRB1*07	Япония, Китай	
	DPB1*09, DRB1*07	Китай	
	DQw1, DR2	Япония	
	DQw2, DR7	Корея	
Не- HLA	IL6, RSP9/LILRB3	Америка, Турция	Предрасположенность к АТ
	TNFa 308A/G	Япония, Китай	Предрасположенность к АТ

В последние годы рассматривается роль нарушения кишечной микробиоты в реализации предрасположенности к развитию АТ, однако достаточного объема качественных подтверждений этой гипотезы пока не получено [96].

## **1.2. Диагностические критерии и оценка активности заболевания**

Для верификации АТ в настоящее время используются классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ARC, 1990) [49], критерии отечественного ученого Н. П. Шилкиной и соавт. (1994) [20], модифицированные критерии Ishikawa (1996) [201].

В 2018 г. эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Ассоциации специалистов-ревматологов (ARHP, Association of Rheumatology Health Professionals) подготовили пилотный проект классификационных критериев васкулитов крупных сосудов [44]. Основанием для разработки новых критериев стало появление высокотехнологичных методов визуализации артерий. Согласно новым классификационным критериям для подтверждения АТ пациенты должны иметь возраст младше 60 лет на момент постановки диагноза и признаки васкулита при визуализации. Пациенты также должны набрать  $\geq 5$  баллов критериев включения, чтобы соответствовать порогу классификации. Клинические признаки включают женский пол (1 балл); стенокардию или ишемическую боль в сердце, обусловленную васкулитом (2 балла); перемежающуюся хромоту верхних или нижних конечностей (2 балла). Дополнительные критерии выявления сосудистых исследований включают шумы артерий при аускультации (2 балла), снижение пульса при пальпации артерий верхних конечностей (2 балла), снижение пульса или болезненности в сонной артерии (2 балла) и разница в показателях уровня артериального давления  $\geq 20$  мм рт. ст. на плечевых артериях (1 балл). Критерии диагностики артериита Такаясу также включают ангиографические и ультразвуковые исследования, в том числе количество пораженных артерий (1 балл за 1 артерию, 2 балла за 2 артерии и 3 балла за  $\geq 3$  артерий), поражение парных артерий (1 балл) и поражение брюшной аорты с поражением артерии почек или брыжеечных артерий (3 балла).

Наиболее распространенной классификацией АТ является модифицированная Lupi-Herrera E. B. и соавт. классификация по типам поражения артерий, обнаруженных при проведении ангиографии [150]. Выделяют четыре типа: изолированное вовлечение в процесс ветвей дуги аорты, поражение только торако-абдоминального сегмента аорты с висцеральными ветвями и почечными артериями, комбинация первых двух вариантов, поражение любого отдела аорты, но с обязательным вовлечением легочных артерий.

По классификации Nata и соавт. выделяют шесть типов поражения артерий по данным ангиографии:

- 1) тип I – поражение только ветвей дуги аорты;
- 2) тип IIa – поражение восходящего отдела и/или дуги аорты. Ветви дуги аорты также могут быть поражены. Остальная часть аорты не поражена;
- 3) тип IIb – поражение нисходящего отдела грудной аорты с/без поражения восходящего отдела и дуги аорты или ее ветвей. Брюшная аорта не поражена;
- 4) тип III – поражение нисходящего отдела грудной аорты, брюшной аорты и/или почечных артерий. Восходящий отдел и дуга аорты с ее ветвями не поражены;
- 5) тип IV – поражение только брюшной аорты и/или почечных артерий;
- 6) тип V – генерализованный тип, сочетание признаков других типов [105].

В настоящее время активность заболевания предложено оценивать с помощью шкал: ITAS-2010 (Indian Takayasu Clinical Activity Score), DEI-TAK (Disease Extent Index-Takayasu), критерии Кера NIH (National Institutes Of Health) [52; 166]. Несмотря на то, что шкала BVAS (Birmingham vasculitis activity score) применяется для оценки активности системных васкулитов, в большей степени ее применение сопряжено с оценкой активности ANCA-ассоциированных васкулитов [149].

Ранее сообщалось об увеличении уровней пентраксина-3, антител к ферритину, лептина, матриксной металлопротеиназы-9, интерлейкина-6 при активности АТ [102; 209]. Показатели С-реактивного белка (СРБ) и скорости

оседания эритроцитов (СОЭ) не всегда коррелируют со степенью активности при артериите Такаясу [109].

Повышение сывороточной концентрации интерлейкина-6 и числа нормальных Т-клеток, экспрессирующих и секретирующих при активации хемокин CCL-5 (C-C motif ligand 5) – RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted) [109], так же, как и уровни матриксной металлопротеиназы-3 и металлопротеиназы-9, могут быть использованы в качестве маркеров активности [158]. В одном из исследований в качестве маркеров активности выступили грелин и адипокин [231].

R. Goel и соавторы определили связь между уровнем сывороточного миелоидного родственного белка 8/14 (MRP8/14) и прогрессирования АТ по данным ангиографии. У пациентов с ангиографическим прогрессированием при последующем наблюдении в 66% случаев отмечалось повышение уровня MRP8/14 в сравнении с пациентами без признаков прогрессирования [100].

Отмечено, что антитела, взаимодействующие с клетками эндотелия пупочной вены HUVEC (Human umbilical vein endothelial cells), чаще синтезируются у пациентов с васкулитами средних и крупных сосудов, но диагностическая ценность их также не была подтверждена [92; 195].

### **1.3. Роль лучевой диагностики при установлении диагноза и мониторинге заболевания**

Золотым стандартом диагностики АТ до 2018 г. оставалась контрастная ангиография [179]. Также широко применяются такие методы, как ультразвуковая доплерография (УЗДГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная (МРТ) ангиография, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой [129; 153; 211; 225] с целью определения объема поражения артерий и оценки активности заболевания. УЗДГ – один из наиболее доступных методов визуализации сосудистой стенки, однако имеет свои недостатки: невозможность диагностики «раннего» сосудистого воспаления и оценки ряда артерий: коронарных, легочных, грудной части аорты [30; 204]. На ранней стадии

АТ утолщение сосудистой стенки аорты или легочной артерии можно обнаружить с помощью КТ-ангиографии, которая позволяет зафиксировать воспаление сосудистой стенки артерий [179]. МРТ-ангиография имеет большую чувствительность, чем контрастная ангиография при визуализации крупных артерий [211, 229]. По сравнению с магнитно-резонансной томографией, ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$  является более эффективным методом для мониторинга активности заболевания во время иммуносупрессивной терапии [162; 225].

В рекомендациях EULAR 2018 года отмечено, что пациентам с подозрением на АТ следует использовать МРТ ангиографию для визуализации воспаления в стенках артерий и/или изменений в их просвете в качестве первого метода визуализации при установлении заболевания. В одном исследовании данный метод имел 100% чувствительность и специфичность в сравнении с контрастной ангиографией при диагностике АТ [83].

МРТ, КТ ангиография и/или УЗДГ могут использоваться для долгосрочного мониторинга воспалительных структурных повреждений крупных сосудов. Частота мониторинга, а также применяемый метод визуализации должны определяться индивидуально. Преимущества и недостатки различных методов визуализации представлены в Таблице 2 [112].

Таблица 2 – Преимущества и недостатки различных методов визуализации для оценки артериита Такаясу

Метод	Преимущества	Недостатки
Инвазивная ангиография	Оценка выраженности стенотических поражений артерий. Оценка центрального артериального давления. Возможно проведение эндоваскулярное вмешательство по мере необходимости	Инвазивность. Риск контраст-индуцированной нефропатии. Лучевая нагрузка. Невозможность оценить толщину артериальной стенки
КТ-ангиография	Возможность оценки выраженности стенотических и аневризматических поражений. Возможность измерения толщины артериальной стенки. Чувствительность 95% и специфичность 100% по сравнению с инвазивной ангиографией в отношении диагностики АТ	Риск контраст-индуцированной нефропатии. Лучевая нагрузка



## Продолжение таблицы 2

Метод	Преимущества	Недостатки
Магнитно-резонансная томография	Возможность оценки выраженности стенотических и аневризматических поражений. Оценка особенностей сосудистой стенки (утолщение, отек, дегенерация). Отсутствие лучевой нагрузки. Чувствительность и специфичность 100% по сравнению с инвазивной ангиографией в отношении диагностики АТ.	Сложность диагностики при поражении артерий более мелкого калибра.
ПЭТ-КТ	Определение активности и интенсивности воспаления.	Лучевая нагрузка
Чреспищеводная эхокардиография	Неинвазивный метод исследования. Возможность одновременной оценки состояния стенки дуги аорты и аортального клапана на предмет недостаточности. Может использоваться для выявления дилатации восходящего отдела аорты, легочной гипертензии и, возможно, утолщения стенки аорты.	Невозможно дифференцировать причины, вызывающие гипоехогенное утолщение стенки аорты.
УЗДГ	Возможность оценить локальные области стеноза и аневризмы. Неинвазивный метод исследования. Отсутствует лучевая нагрузка. Без использования контрастных веществ	Невозможно выполнить полную визуализацию дуги аорты и нисходящей аорты.

В 2021 году эксперты ACR/VF рекомендовали использовать неинвазивные методы визуализации артерий, нежели метод рентген-контрастной ангиографии в связи с возможностями получения информации не только о поражении артерий, но и наличия признаков воспаления сосудистой стенки [159].

#### 1.4. Морфологические аспекты артериита Такаясу

Прижизненная биопсия артерий, как правило, невозможна из-за высокого риска кровотечения. Субстратом для морфологического исследования обычно служит операционный материал. Морфогенез АТ характеризуется стадийностью. Выделяют раннюю (острую), позднюю (подострую) и финальную (склеротическую) стадии заболевания [13; 36]. Острая стадия характеризуется экссудативным воспалением с локализацией в адвентиции и средней оболочке (прежде всего, в области *vasa vasorum*) аорты или крупных артериальных сосудов, эластофагией, то есть разрушением эластических волокон с деструкцией

внутренней эластической мембраны, некрозом гладкомышечных клеток сосудистой стенки и пристеночными тромбами [219]. Для подострой стадии характерны гранулематозный пери- и мезартериит, то есть продуктивное воспаление с образованием гранул из макрофагов, эпителиоидных, плазматических и (редко) гигантских клеток, а также утолщение внутренней оболочки сосудов за счет пролиферации интимы и организация тромботических масс. Склеротическая стадия представляет собой исход воспалительного процесса в виде грубого рубцового склероза стенки сосуда, склероза адвентиции и стенозирования просвета вплоть до его полной облитерации [13; 18]. Наличие в стенке аорты крупных очагов деструкции, наряду с грубым рубцовым склерозом и эластофагией, может свидетельствовать об активности воспалительного процесса, что может являться причиной расслоения стенки аневризмы и ее разрыва при АТ [230].

При дифференциальной диагностике артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита необходимо учитывать, что АТ имеет тенденцию локализоваться в адвентиции и наружных отделах меди, включая *vasa vasorum*, тогда как при ГКА воспаление концентрируется вокруг внутренней части меди. Кроме того, лимфоциты в сосудистой стенке пациентов с АТ представлены преимущественно перфорин-секретирующими Т киллерами и НК (natural killer)-клетками, тогда как для ГКА типичен Th1/Th17 фенотип лимфоцитов [32].

Для болезни Бехчета характерно образование псевдоаневризм в брюшной и грудной аорте [131]. Аортит при болезни Бехчета имеет следующие особенности: инфильтрация лимфоцитами, нейтрофилами и плазматическими клетками адвентиции и *vasa vasorum*, пролиферация фибробластов. На более поздней стадии наблюдается волокнистое утолщение среды и адвентиции, а также пролиферация и утолщение *vasa vasorum* [86]. В редких случаях течение болезни Бехчета может напоминать АТ – так называемая псевдо-Такаясу подобная форма болезни Бехчета [84].

Васкулит у пациентов с синдромом Когана (СК) имеет типичный и атипичный варианты проявления [9; 217]. Аортит с аортальной недостаточностью

может выявляться примерно у 10% пациентов. Гистологический анализ стенки аорты выявляет воспаление с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, разрушением медиальной эластической ткани, фиброзом и неоваскуляризацией, которые в конечном итоге приводят к образованию аневризмы. В отличие от АТ воспаление концентрируется вокруг внутренней части меди [217].

При узелковом полиартериите (УП) поражаются артерии преимущественно среднего калибра, хотя имеются и отдельные описания поражения аорты при УП [25]. Морфологическая картина УП включает признаки фокального или сегментарного трансмурального некротизирующего васкулита сосудов мелкого и среднего калибра [3]. Изменения в артериальных сосудах при УП обычно носят сегментарный характер. Наиболее ранние изменения в стенках артерий проявляются диффузной метахромазией, устанавливаемой при окраске толуидиновым синим. Обычно она наблюдается во всех трех оболочках сосуда, но максимального выражения достигает в интиме и адвентиции.

### **1.5. Лечение артериита Такаясу**

Терапия АТ направлена на контроль активности воспалительного процесса и предотвращение сосудистых повреждений. Для предотвращения сосудистых осложнений и наступления ремиссии решающее значение имеет раннее начало терапии [151]. Первой линией терапии на сегодняшний момент остаются глюкокортикоиды (ГК) [196]. По рекомендации EULAR начальная доза преднизолона должна быть 1 мг/кг массы тела (максимальная суточная доза 60 мг в сутки) [171]. В мета-анализе 915 исследований терапия АТ без назначения ГК была сопряжена с более высоким риском рецидива заболевания [55]. С целью минимизации побочных эффектов, связанных с длительным приемом ГК, и контроля прогрессирования заболевания большинству пациентов требуется дополнительная иммуносупрессия из-за существующего риска рецидива после прекращения лечения стероидами [171]. В качестве иммуносупрессивной терапии могут быть рассмотрены метотрексат, циклофосфан, азатиоприн [110]. Проспективное исследование, проведенное в Бразилии с участием 15 трудно

поддающихся лечению пациентов с АТ, которые принимали лефлуномид в дозе 20 мг в день, показало, что 80% из них достигли ремиссии через девять месяцев наблюдения [82]. Имеются данные об эффективности терапии АТ ингибиторами кальциневрина, особенно в случаях, сочетания АТ и гангренозной пиодермии [218].

В проспективной когорте 84 пациентов с АТ, получавших антагонисты фактора некроза опухоли, включая инфликсимаб и этанерцепт, полная ремиссия была выявлена у 37%, частичная ремиссия – у 53,5%, а у 9,5% больных без клинико-инструментального ответа от терапии. Следует отметить, что побочные эффекты (в основном инфекции и реакции гиперчувствительности) наблюдались в 20% случаев [74; 197]. Имеются данные об эффективности тоцилизумаба (моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6) при рефрактерном варианте течения АТ [8; 174]. В 2021 году экспертами Американской коллегией ревматологов (ACR/VF) при неэффективности ГК рекомендован переход препаратов из группы ингибиторы ФНО (фактора некроза опухоли), нежели на тоцилизумаб [159]. При прогрессировании или персистирующем течении васкулита рекомендовано рассмотрение терапии азатиоприном, лефлуномидом, микофенолатом мофетилом, метотрексатом, циклофосфаном, нежели тоцилизумабом [159].

В 2019 г. российские ученые П. И. Новиков, И. О. Смитиенко и С. В. Моисеев опубликовали первый опыт лечения АТ цертолизумаба пэголом, считая данную терапию новым перспективным подходом к лечению рефрактерной формы артериита Такаясу [22]. В ретроспективном исследовании семи пациентов с АТ, рефрактерным к терапии ГК и иными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), ритуксимаб использовали в качестве индукционной терапии с последующим введением поддерживающих доз каждые 6 месяцев. Полной ремиссии достигли трое из семи пациентов, но у оставшихся четырех активность заболевания сохранялась и имелись признаки прогрессирования [183].

Многообещающим новым терапевтическим направлением является терапия ингибиторами янус-киназ. Пациенты с АТ, рефрактерные к терапии

тоцилизумабом, имели хороший ответ на тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки [224].

Х. Kong и соавторы в проспективном исследовании с участием 53 пациентов сравнивали эффективность тофацитиниба и метотрексата (со снижением дозы глюкокортикоидов в обеих группах) в течение 12 месяцев. Через 6 месяцев и 12 месяцев в группе тофацитиниба была более высокая частота полной ремиссии и меньшее число рецидивов [135]. Однако, на сегодняшний день, общепринятый протокол лечения артериита Такаясу биологическими препаратами так и не разработан.

В 2021 Американской коллегией ревматологов (ACR/VF) было предложено пациентам с высокой активностью АТ и выраженным поражением сонных артерий или артерий вертебробазилярного бассейна добавить к текущей терапии ацетилсалициловую кислоту или иные препараты из группы дезагрегантов [70].

Пациентам с выраженными сосудистыми осложнениями АТ показаны хирургические методы коррекции. Основными показаниями к оперативным вмешательствам являются: аневризматические расширения сосудистой стенки с угрозой разрыва, гемодинамически значимые стенозы и окклюзии, тромбозы пораженных сосудов, артериальная гипертензия, обусловленная стенозом почечных артерий или субтотальным стенозом аорты, наличие симптомов критической ишемии верхних или нижних конечностей, наличие тяжелой аортальной регургитации или коарктации [10]. Реконструктивные оперативные вмешательства в меньшей степени сопряжены с риском рестеноза, нежели эндоваскулярные (стентирование, ангиопластика) [171]. При высокой активности АТ проведение хирургических вмешательств не рекомендовано [27]. При выявлении активности процесса для пациентов, которым показано оперативное вмешательство, предложена схема противовоспалительной пульс-терапии по схеме, которая предусматривает трехдневное внутривенное введение метилпреднизолона и циклофосфана (6-метилпреднизолон по 1000 мг/день в течение трех дней и циклофосфан 1000 мг в первый день лечения) [26].

Эксперты Американской коллегией ревматологов (ACR) не рекомендуют проведение хирургического лечения пациентам с АТ и перемежающей хромотой без признаков прогрессирования. При нарастании ишемии конечностей не рекомендовано оперативное лечение до достижения ремиссии васкулита [159]. Рекомендовано применение высоких доз ГК у оперированных пациентов с признаками прогрессирования артериита [159].

## **1.6. Поражение внутренних органов при артериите Такаясу**

### **1.6.1. Поражение сердечно-сосудистой системы**

Коронарные артерии поражаются в 22–63% случаев АТ [108; 220]. По данным М. Endo и соавт. до 90% больных АТ имели поражение коронарного русла [94]. Описаны случаи дебюта АТ с внезапной коронарной смертью [108]. У больных с АТ описывается эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением вазорегулирующей активности, гиперпродукцией эндотелина-1, фактора Виллебранда [42].

Патология аортального клапана представлена развитием аортальной недостаточности на фоне поражения восходящего отдела аорты, которая может встречаться от 7 до 55% случаев [212], описаны также структурные поражения митрального клапана, стеноз атриовентрикулярного отверстия [97; 103].

У 5% больных АТ развивается дилатационная кардиомиопатия [99]. Описан ассоциированный с АТ случай апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии [194].

Данные о развитии миокардита при АТ противоречивы: одни исследователи описывают миокардит как редкое проявление АТ, в то время как по данным К. Talwar и соавт. у 24 пациентов из 54 были обнаружены морфологические признаки миокардита [212].

Высокая частота – от 45 до 85% – артериальной гипертензии на фоне АТ [34; 35] говорит о том, что изменения миокарда могут быть следствием изменения геометрии левого желудочка [33]. Высокий процент кардиоваскулярных осложнений АТ, в том числе инфарктов миокарда, обуславливает выявление

рубцовых изменений в миокарде [63]. Миокардит, рубцовые изменения, изменения геометрии левого желудочка могут служить субстратом для формирования нарушений ритма и проводимости, часто становящихся ведущими в структуре кардиоваскулярных осложнений АТ [31].

Поражение перикарда при АТ чаще всего проявляется в виде экссудативного перикардита на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности [141; 143; 161]. Также описаны случаи острого перикардита в дебюте заболевания на фоне высокой клинико-лабораторной активности заболевания, включая случай фибринозного перикардита при АТ [122; 192].

### **1.6.2. Поражение почек при артериите Такаясу**

Поражение почек при АТ встречается в 23–62% случаев [7] и представлено следующими формами: гломерулонефрит; АА амилоидоз; интерстициальный нефрит на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов; стенозы, окклюзии, аневризмы и тромбозы почечных артерий с формированием реноваскулярной артериальной гипертензии и ишемической нефропатии.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит – наиболее часто встречаемый морфологический вариант ГН при артериите Такаясу [7; 144]. По данным материалов аутопсий мезангиопролиферативный гломерулонефрит был ассоциирован с более выраженным воспалением стенок почечных артерий [80]. Описаны также случаи мембранозного [134], мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита [138], гломерулонефрита с минимальными изменениями [64], IgA-нефропатии [65], вторичного амилоидоза (АА-амилоидоз), ассоциированного с тяжелой почечной недостаточностью и нефротическим синдромом [64; 157].

АТ может дебютировать с поражения почечных артерий [64]. Поражение почечных артерий в виде стенозов, окклюзий, аневризм с последующим развитием ишемической нефропатии является наиболее частым проявлением АТ [68]. Стеноз почечных артерий в 25–80% случаев является причиной повышения артериального давления у больных АТ с артериальной гипертензией [125].

### **1.6.3. Поражение легких при АТ**

Вовлечение легких при АТ часто носит субклинический характер и обнаруживается с помощью неинвазивных методов исследования [152]. Вовлечение легочных артерий может составлять до 80% случаев АТ [106; 173].

Легочная гипертензия наблюдается чаще у пациентов из азиатских стран (до 75% случаев) и может быть основной причиной развития правожелудочковой сердечной недостаточности [106; 223].

Тромбоэмболия легочных артерий также может быть причиной летальных исходов у пациентов с АТ [75]. Кроме того, описаны сочетания АТ с интерстициальной болезнью легких [101], саркоидозом с поражением легких [114], муковисцидозом [95], которые также могут приводить к развитию острой или хронической легочной недостаточности.

### **1.6.4. Поражение желудочно-кишечного тракта при АТ**

Поражение желудочно-кишечного тракта в первую очередь характеризуется развитием хронической мезентериальной ишемии, в основе которой лежит поражение артерий брюшной полости, а именно брыжеечной, селезеночной артерии, чревного ствола, а также брюшной аорты [169].

Описаны случаи сочетания АТ и неспецифического язвенного колита, болезни Крона [123; 147], аутоиммунного гепатита [117], цирроза печени вирусного генеза [47]. Однако подробной характеристики структуры желудочно-кишечных осложнений АТ найти не удалось.

### **1.6.5. Поражение эндокринной системы при АТ**

У ряда больных описаны случаи сочетания АТ и аутоиммунного тиреоидита [137; 202], синдрома Иценко – Кушинга [107], гранулематозного гипофизита [216]. Более высокая частота метаболического синдрома среди пациентов с АТ сопровождается повышением уровней аполипопротеина, инсулина, более высоким индексом массы тела, а также большей частотой атерогенных дислипидемий и артериальной гипертензии по сравнению с общей популяцией [81].



### **1.6.6. Поражение нервной системы при АТ**

Поражение нервной системы проявляется сосудистыми осложнениями: острыми нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками вследствие поражения артерий ветвей дуги аорты [24; 76].

Описаны пароксизмы катаплексии, нейропатии [191; 207], нарушения чувствительности с диссоциацией степени выраженности полинейропатии [38]. Описан редкий случай сочетания рассеянного склероза и АТ [58].

### **1.6.7. Поражение системы кроветворения при АТ**

Поражение системы кроветворения при АТ чаще всего проявляется хронической анемией воспалительного заболевания [146], тромбоцитозом [184], повышением уровней D-димера [45], развивающиеся в условиях системного воспаления.

Описаны единичные случаи развития миелодиспластического синдрома [72], Т-клеточной лимфомы [91].

### **1.6.8. Поражение кожи при АТ**

У пациентов с АТ описано развитие язвенного кожного саркоидоза [188], гангренозной пиодермии [48], сетчатого ливедо, кожного некротического васкулита [205], феномена Рейно [89].

### **1.6.9. Поражение глаз при АТ**

Впервые в 1908 г. известный офтальмолог Микото Такаясу описал специфическое кольцевидное проявление кровеносных сосудов на сетчатке глаза, сопровождавшееся атрофией зрительного нерва у молодой девушки [206]. Описаны случаи иридоциклита, кератита, склерокератита, увеита [160; 164; 208]. Ретинопатия при АТ может наблюдаться до 37% случаев [210].

Признаками ретинопатии при АТ являются: артериовенозные анастомозы, образование капиллярных микроаневризм [60; 185].

В исследовании J. Peter окулярный ишемический синдром диагностировался у 7% пациентов [185]. Различные клинические проявления патологии органов зрения, в свою очередь, могут привести к снижению или даже к потере зрения, что значительно может снижать качество жизни пациентов с АТ.

Описаны также случаи коморбидности АТ с ревматоидным артритом [90], анкилозирующим спондилитом [156], системным склерозом [133], синдромом Шегрена [182], системной красной волчанкой [54]. У пациентов с АТ выявляли синдром Мейгса на фоне фибромы яичника [193], лейкосаркому [79], опухоли желудка, матки, эндометрия, кишечника [180], головного мозга [126].

### **1.7. Общая выживаемость больных артериитом Такаясу**

Показатель 10-летней общей выживаемости при АТ составляет около 90% [187; 232].

В Соединенных Штатах Америки пяти- и десятилетняя общая выживаемость составила 97%, а 15-летняя выживаемость – 86% [196].

В России 5-летняя общая выживаемость составила 98%, 10- и 15-летняя – 86% [29]. Однако прогноз при АТ считается неблагоприятным из-за высокого риска развития инвалидизирующих осложнений в молодом возрасте [29].

В структуре причин летальности пациентов с АТ превалирует кардиоваскулярная патология [163; 222], а именно острые нарушения мозгового кровообращения [163; 191], инфаркт миокарда [181], тромбоэмболия легочных артерий [228], разрыв аневризм крупных сосудов [165], внезапная коронарная смерть [108] и другие.

В структуре летальных исходов в разных странах имеются свои особенности. Так, в Китае среди причин смерти превалировали сердечная недостаточность (33,3%) и кровотечения (33,3%); в Корее – кардиоваскулярные заболевания (45,3%); в США – острая мезентериальная ишемия (19%), разрыв аневризмы аорты (25%); в Японии – сердечная недостаточность (31%) и цереброваскулярные осложнения (25%); в российской популяции доминировала сердечная недостаточность (71%) (Таблица 3).

Таблица 3 – Причины летальных исходов больных артериитом Такаясу в разных странах

Основная причина смерти	Страны, частота					
	Китай (n = 12) [120]	Корея (n = 64) [181]	Бразилия (n = 5) [71]	США (n = 16) [75]	Япония (n = 16) [115]	Россия (n = 2) [2]
ХСН	4 (33,3%)	–	1 (20%)	–	5 (31%)	5 (71%)
Внезапная сердечная смерть	1 (8,3%)	–	–	1 (6%)	–	–
Постоперационные осложнения	1 (8,3%)	–	1 (20%)	–	3 (19%)	1 (14%)
ЗНО	1 (8,3%)	9 (14,1%)	–	–	–	–
Кровотечение	4 (33,3%)	–	–	–	–	–
Неизвестная причина	1 (8,3%)	–	2 (40%)	1 (6%)	2 (12%)	–
Кардиоваскулярные заболевания	–	29 (45,3)	–	–	1 (6%)	–
ХПН	–	–	1 (20%)	–	–	–
Мезентериальная ишемия	–	–	–	3 (19%)	–	–
ТЭЛА	–	–	–	2 (12,5%)	–	–
Разрыв аневризмы аорты	–	–	–	4 (25%)	–	–
Кардиогенный шок	–	–	–	2 (12,5%)	–	–
Септический шок	–	–	–	3 (19%)	–	–
Цереброваскулярные осложнения	–	–	–	–	4 (25%)	1 (14%)
Во время гемодиализа после нефрэктомии	–	–	–	–	1 (6%)	–
<i>Примечание</i> – ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ЗНО – злокачественное новообразование, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии						

В исследовании Ishikawa К. и соавт. пациенты, не имеющие сосудистых осложнений, достигали 100%-й 5-летней общей выживаемости, тогда как у пациентов с артериальной гипертензией, ретинопатией, аортальной недостаточностью и наличием аневризм 5-летняя общая выживаемость достигала лишь 70% [115].

Классификация прогностических стадий по Ishikawa К. представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Прогностические стадии АТ по Ишикава [115].

Стадия	Клиническая характеристика	Прогноз, 5-летняя выживаемость, %
1-я стадия	Неосложненное заболевание с вовлечением в патологический процесс легочной артерии или без нее	до 100
Стадия 2а	Одно осложнение легкой или средней степени тяжести	более 70
Стадия 2б	Одно тяжелое осложнение	около 70
Стадия 3	Два и более осложнений	менее 70
<i>Примечание</i> – Осложнения АТ: артериальная гипертензия; ретинопатия; аортальная недостаточность; аневризма		

По данным Miyata M. и соавт. хирургическое лечение пациентов с АТ может увеличить выживаемость пациентов с 3-й стадией заболевания по K. Ishikawa [116; 167]. Однако на сегодняшний день данная классификация не учитывает ряд серьезных осложнений, развивающихся при артериите Такаясу, к примеру, острое нарушение мозгового кровообращения.

### 1.8. Маркеры тромбофилии

Рудольф Вирхов в 1884 г. доказал, что тромбоз может развиваться при наличии хотя бы одного из следующих факторов: стаз крови в венах нижних конечностей, повышенная способность крови к тромбообразованию, повреждение стенки сосудов [15].

Понятие «наследственная тромбофилия» включает наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах» [73]. Тромбофилии подразделяют на первичные (генетические/наследственные) и вторичные (приобретенные). К первичным относятся мутации в генах F V (ген коагуляционного фактора V), F II (ген коагуляционного фактора II), MTHFR (ген метилентетрагидрофолатредуктазы), дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S), синдром «липких тромбоцитов», гипергомоцистеинемия, повышение активности или количества VIII фактора свертывания, редкие причины (дисфибриногенемия, дефицит факторов XI, XII, кофактора гепарина II, плазминогена). К вторичным относятся: злокачественные

новообразования, хирургические вмешательства, травмы, беременность и послеродовой период, прием оральных контрацептивов, заместительная терапия в постменопаузальном периоде, иммобилизация, миелопролиферативные заболевания, застойная сердечная недостаточность, нефротический синдром, макроглобулинемия Вальденстрема, миеломная болезнь, антифосфолипидный синдром, постоянный центральный венозный катетер, воспалительные заболевания кишечника, ожирение [4].

Известно высказывание проф. А. Д. Макацария: «тромбоз развивается при сочетании наследственной и приобретенной тромбофилии, усугубляющихся влиянием внешних факторов» [16].

Уже более 15 лет при изучении тромботических осложнений при различных состояниях большое внимание стало уделяться полиморфизмам генов наследственной тромбофилии.

Ген F I (FGB) –  $\beta$ -фибриноген (полиморфизм – 455 G>A), больше ассоциирован с артериальным тромбозом [67; 104]. Наличие мутаций данного гена приводит к повышенному уровню фибриногена в крови, что увеличивает риск образования тромбов, а также повышает риск инсультов [98; 140].

Ген F II – коагуляционный фактор II / протромбин (полиморфизм – 20210 G>A). Мутация гена протромбина G20210A у 6–8% больных связана с развитием венозного, артериального тромбозов [93] и инфаркта миокарда [56].

Ген FV – коагуляционный фактор V (полиморфизм – 1691 G>A, мутация Лейдена) [11], который играет большую роль в развитии венозных тромбозов [234].

Ген FVII – коагуляционный фактор VII (полиморфизм – 10976 G>A Arg506Gln) (фактор Хагемана). Вариант 10976A сопряжен с пониженной секрецией гена фактора 7 и является «защитным» в отношении развития тромбозов. Отсутствие варианта 10976A может приводить к усилению влияния других полиморфизмов [5].

Ген F XIII – коагуляционный фактор XIII (полиморфизм – 163 G>T, Val34Leu) – фибрин – стабилизирующий фактор, фактор Лаки – Лоранда. Имеются сведения об относительно защитной функции в отношении развития церебральной ишемии [5]. С

другой стороны, имеются данные, что данный полиморфизм является генетическим предиктором геморрагического инсульта [62].

Ген ITGA2 – интегрин альфа гликопротеин 1a, тромбоцитарный рецептор к коллагену (полиморфизм – 807 C > T, F224F), тромбоцитарный рецептор к коллагену. Полиморфизм данного гена увеличивает скорость адгезии тромбоцитов [124].

Ген ITGB3 (GP3A) – рецепторный гликопротеин 3a (Gp3a), интегрин бета 3, тромбоцитарный рецептор фибриногена (полиморфизм – 1565 T > C, Leu33Pro) тромбоцитарный гликопротеин. Мутация гена ITGB3 (GP3A) приводит к повышению афинности фибриногенового рецептора, что сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов и увеличением риска тромбообразования [14; 56; 124].

Полиморфизм гена PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1 gene, ингибитор активатора плазминогена) (-675 4G/5G) ассоциирован со снижением активности тромболитической системы и факторами риска развития тромбозов, инфаркта миокарда, гестоза, гипотрофии плода, мертворождения [4; 139; 226].

Изучение генетических и приобретенных форм наследственной тромбофилии на сегодняшний день является междисциплинарной проблемой. В акушерстве с генетическими и приобретенными формами тромбофилии ассоциированы привычное невынашивание беременности, внутриутробная задержка роста плода, фетоплацентарная недостаточность, развитие тяжелого гестоза [14]. В педиатрии ранние эпизоды тромбоэмболии ассоциируются с полиморфизмов двух и более генов гемокоагуляции [136]. При носительстве аллеля G20210A в три-четыре раза увеличивается риск тромбоза у детей [128]. Описано повышение частоты полиморфизмов генов гемокоагуляции у детей, родственники первого и второго порядка которых имели отягощенный тромботический анамнез в сравнении с общей популяцией [66; 136]. Наследственные тромбофилии составляют половину случаев всех причин ишемических инсультов у молодых людей [19; 28].

Существуют единичные работы по изучению генетических маркеров тромбофилий при артериите Такаясу. Описаны случаи ассоциации AT и мутации

Лейдена [203]. Однако исследований, посвященных распространенности и роли полиморфизмов генов гемокоагуляции в развитии сосудистых осложнений у пациентов с АТ, обнаружить не удалось.

### **1.9. Осведомленность врачей как важная часть ранней диагностики заболеваний**

Осведомленность клинициста о той или иной патологии является одним из ведущих моментов в ранней постановке диагноза. Гиппократ говорил: «Исцеление – это дело времени, но иногда это также дело возможности» [12].

Важность своевременного диагноза безусловна в современной медицине, в частности в ревматологии. При ревматоидном артрите, например, описано понятие «окна возможности», когда начало базовой терапии очень важно начать в течение первых 3 месяцев от начала первых симптомов заболевания [58, 77]. Принцип раннего выявления и начала лечения заболевания важен для любой отрасли медицины. Длительный срок от начала первых симптомов до начала терапии являлся неблагоприятным прогностическим фактором практически для всех заболеваний внутренних органов.

Раннее выявление заболевания базируется не только на владении клинициста практическими навыками осмотра пациента, тщательно собранном анамнезе, грамотном трактовании лабораторно-инструментальных показателей, но и на проведении тщательной дифференциальной диагностики болезни, что, безусловно, требует от врача эрудиции и достаточной осведомленности о заболеваниях [39].

АТ является заболеванием, с которым потенциально могут столкнуться не только ревматологи, но и терапевты, кардиологи, педиатры, неврологи, гастроэнтерологи и врачи других специальностей. Ввиду многообразия клинических проявлений именно терапевты могут стать врачами первого контакта, к которым могут обратиться пациенты с АТ, поэтому знание клинических проявлений, диагностических критериев, несомненно, играет важную при установлении диагноза и направлении к ревматологу для дальнейшего диагностического поиска. Своевременная постановка диагноза и более раннее

начало терапии может компенсировать прогрессирование заболевания, и как следствие предотвратить инвалидизирующие осложнения и улучшить качество жизни пациента [43].

Неспецифичность клинических симптомов, отсутствие у врачей четких представлений об АТ могут приводить к ошибочным диагнозам: фибромышечная дисплазия сосудов, атеросклеротическое поражение артерий (несмотря на молодой возраст и отсутствие традиционных факторов риска у пациентов), инфекционные и неопластические процессы, врожденные аномалии сосудов.

Частота ошибочных диагнозов при первичном осмотре достигает 80,7% [35]. Диагноз АТ в 80% случаев верифицируется лишь через 2–11 лет со времени появления первых симптомов заболевания [35; 175]. По данным Mason J. и соавт. задержка в установлении диагноза продолжается до развития клинически выраженного поражения подключичных артерий [154]. Длительность установления диагноза АТ более, чем 12 месяцев ассоциировалась с более частым проведением различных хирургических вмешательств [175]. Наиболее типична задержка верификации диагноза АТ у мужчин и у лиц в возрасте 40 лет и старше [214].

Стоит отметить, что нет четкой связи между тяжестью поражения артерий и клиническими проявлениями при АТ, что обусловлено постепенным развитием артериального стеноза и формированием коллатерального кровообращения [50]. По данным А. В. Покровского и соавт., срок от начала воспалительных изменений артерий брахицефального ствола и до появления клинических симптомов в среднем составляет 6–7 лет [27].

S. L. Johnston и соавт. сообщили о необходимости подробного физикального обследования пациентов с АТ, что позволяет в 80–94% случаев выслушать сосудистые шумы над аортой, сонными или подключичными артериями, определить асимметрию пульс или его полное отсутствие на конечностях у 84–96% пациентов с АТ [121].

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что проблема диагностики, лечения и профилактики развития сосудистых событий актуальна для пациентов с артериитом Такаясу, но при этом остается гетерогенной и малоизученной.



Решение данных вопросов представляется весьма важным, так как позволит не только предотвратить осложнения заболевания, но и определить алгоритм ведения больных с артериитом Такаясу.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России). Обследование пациентов проводилось на базе ревматологического, нефрологического и сосудистого центров ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (главный врач – заслуженный врач РФ И. М. Трофимов).

Проведение исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ГАУЗ СО «Областной клинической больницы № 1», протокол № 110 (от 31.10.2014), Уральского государственного медицинского университета, протокол № 9 (от 23.11.2018).

### **2.1. Дизайн исследования**

Первый этап работы – ретроспективное когортное исследование. Проведен анализ причин смерти, исследованы выживаемость, варианты поражения внутренних органов по данным аутопсий, осуществлен анализ сроков от момента первых симптомов до постановки диагноза, изучены причины отложения сроков диагноза. Всего за период с 1979 по 2018 гг. было зафиксировано 183 пациента с АТ, госпитализированных в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». Из 183 обследуемых в исследование было включено 135 пациентов, которые соответствовали всем трём системам классификационных критериев: ACR (1990), Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996) и/или диагноз был подтвержден морфологически.

Вторая этап работы – исследование «случай – контроль». Оценена частота носительства полиморфизмов генов FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, FBG, PAI-1 у пациентов с АТ и их роль в развитии сосудистых событий.

Третий этап работы – одномоментное исследование – добровольный анонимный опрос с помощью разработанного авторского опросника 200 врачей, работающих на этапе амбулаторно-поликлинической помощи города

Екатеринбурга и Свердловской области на предмет осведомленности об артериите Такаясу. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

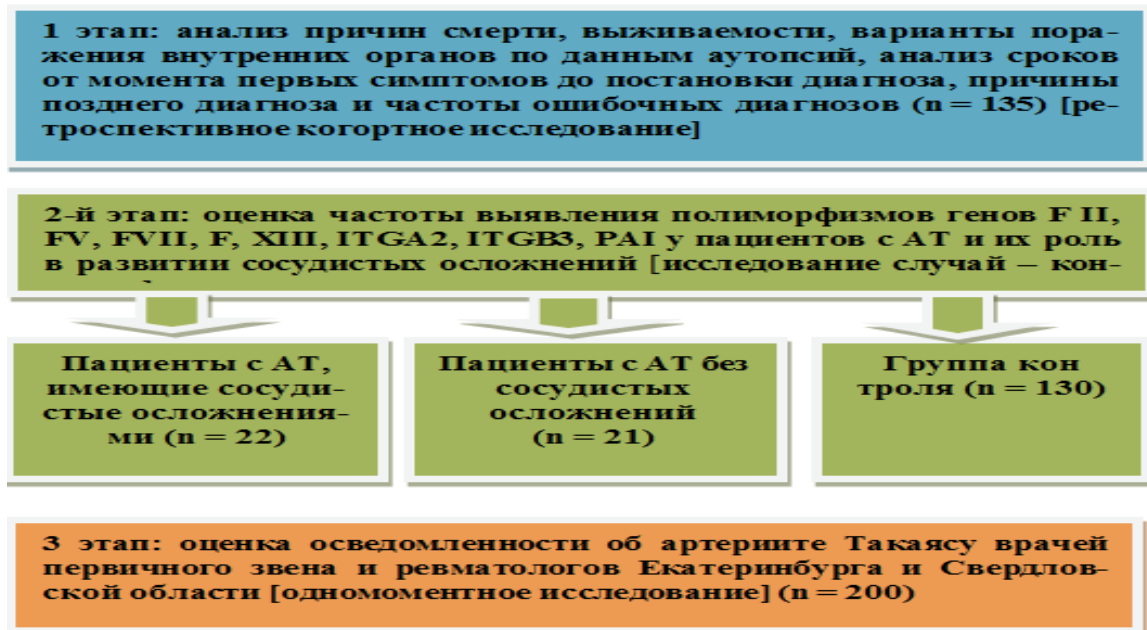


Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Среди 135 пациентов было 97 женщин (медиана возраста на момент установления диагноза – 34 [24–44] лет) и 38 мужчин (медиана возраста на момент установления диагноза – 35 [27–41] лет). Медиана продолжительности заболевания составила 10 [4–17] лет. Медиана длительности от первых симптомов до установления диагноза составила 3 [1–6] лет.

Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали трем системам классификационных критериев ACR (1990), Н. П. Шилкиной (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996) и /или диагноз был подтвержден морфологически. Классификационные критерии ACR (1990) [53]:

- возраст больных в дебюте заболевания – до 40 лет;
- перемежающаяся хромота;
- ослабление пульса на плечевой артерии;
- разница цифр АД на плечевых артериях более 10 мм рт. ст.;

– наличие шума над подключичными артериями или брюшной аортой, ангиографическая картина стеноза или окклюзии аорты или ее ветвей в проксимальных отделах, не связанных с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими причинами.

Модифицированные критерии Ishikawa (1996) представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Модифицированные критерии Ishikawa (1996) [201]

Большие критерии	Малые критерии
Поражение левой подключичной артерии (средняя часть)	СОЭ более 20 мм/ч
Поражение правой подключичной артерии (средняя часть)	Болезненность сонных артерий (каротидиния)
Характерные признаки и симптомы, длящиеся более 1 месяца	Артериальная гипертензия
	Аортальная регургитация
	Поражение легочной артерии
	Поражение левой общей сонной артерии
	Поражение дистальных отделов брахицефальных артерий
	Поражение нисходящей части грудной аорты
	Поражение брюшной аорты
	Поражение коронарных артерий

Классификационные критерии Н. П. Шилкиной и соавт. (1994) [20]:

- женский пол – 1 балл;
- возраст дебюта менее 40 лет – 2 балла;
- артериальная гипертензия с асимметрией АД – 3 балла;
- снижение пульсации на плечевой артерии и сосудистые шумы – 4 балла;
- синдром абдоминальной ишемии – 2 балла;
- перемежающаяся хромота верхних конечностей – 3 балла;
- ишемическая энцефалопатия – 2 балла;
- сужение или окклюзия аорты, крупных ветвей или проксимальных артерий конечностей – 5 баллов.

Проанализированы протоколы 22 аутопсий, из которых 12 мужчин и 10 женщин. Медиана возраста женщин на момент летального исхода составила – 34,6 [31–40] года, мужчин – 46,6 [36–56]. Медиана срока умерших от первых симптомов до установления диагноза АТ составила– 2 [1–4] года. Медиана длительности заболевания составила 4,5 [2–10] года. Троим пациентам диагноз АТ был установлен посмертно. 13 (59%) умерших получали монотерапию ГК, 2 (9%) пациентов ГК в сочетании с иммуносупрессантами, 4 (18%) пациентов терапию дезагрегантами.

Второй этап работы – исследование «случай – контроль». Оценена частота носительства полиморфизмов генов FII, FV, FVII,FXIII, ITGA2, ITGB3, FBG, PAI-1 и их роль в развитии сосудистых событий у пациентов с АТ. В исследование, после подписания добровольного информированного согласия, включены пациенты с АТ: 34 женщины (медиана возраста 49 [36–61] лет) и 9 мужчин (медиана возраста 38 [31–45] лет). Медиана продолжительности заболевания у женщин составила 11,5 [5–20] лет, у мужчин – 5 [3–16] лет. Все 43 пациента были отобраны по классификационным критериям ACR (1990), но также соответствовали классификационным критериям Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996).

Группу контроля составили 130 практически здоровых лиц (105 женщин (медиана возраста – 34 [31–39] года и 25 мужчин (медиана возраста – 38,5 [35–49] лет) без сосудистых событий, и ревматологических заболеваний в анамнезе, подобранных по полу и возрасту, проходивших плановое или диспансерное обследование в поликлинике или стационаре ГАУЗ СО «Свердловская клиническая областная больница № 1». Оценена частота носительства полиморфизмов генов FII, FV, FVII,FXIII, ITGA2, ITGB3,FBG, PAI-1 и их роль в развитии сосудистых осложнений у пациентов с АТ.

В структуре лекарственной терапии АТ превалировала монотерапия глюкокортикоидами – у 23 (53%) пациентов, и терапия дезагрегантами – у 27 (57%) пациентов (Таблица 6).

Таблица 6 – Терапия АТ участников исследования «случай – контроль», n = 43, абс. значения, %

Вид лекарственной терапии	Пациенты
Глюкокортикоиды (ГК)	23 (53%)
ГК+ иммуносупрессивная терапия (циклофосфамид / азатиоприн / гидроксихлорохин, метатрексат)	14 (32%)
Дезагреганты	25 (57%)
Статины	12 (27%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	6 (14%)

**Критерии исключения в исследовании:** невозможность или нежелание подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Третий этап исследования представлял собой добровольный анонимный опрос об артериите Такаясу врачей первичной и специализированной медико-санитарной помощи, обучавшихся на циклах повышения квалификации на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России) (зав. проф. М. В. Архипов), в поликлиниках городов Свердловской Области.

Проведено анкетирование 200 врачей: 50 терапевтов, 25 неврологов, 21 гастроэнтеролога, 18 ревматологов, 28 кардиологов, 45 педиатров, 13 нефрологов Екатеринбурга и Свердловской области.

### 2.3. Методы исследования

Обследование пациентов включало: стандартизированный для целей исследования структурированный сбор жалоб, анамнеза, дополнительный расспрос, проведение физикального исследования по органам и системам.

#### 2.3.1. Лабораторные общеклинические и иммунологические методы

У всех пациентов с АТ проводилось общеклиническое, биохимическое и иммунологическое исследование анализов крови в отделении лабораторной

диагностики ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (заведующий лабораторией – П. Ю. Бочкарев). Определение генетических маркеров тромбофилии проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Забор крови проводился в вакуумные пластиковые пробирки (Sarstedt) объемом 2,6 мл с добавлением в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетраацетата в конечной концентрации 2,0 мг/мл.

Все этапы диагностики выполнены согласно стандартной методике, в соответствие с инструкцией и с использованием расходных материалов, оборудования и комплекта реагентов для определения генетических полиморфизмов пакетами «КардиоГенетикаТромбофилия» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия).

### **2.3.2. Морфологическая часть исследования**

Ткань органов умерших пациентов фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезвоживали в ацетон-ксилоловой батарее и заливали в парафин.

Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, окраска эластических волокон проводилась по Вейгерту и пикрофуксином по Ван-Гизону. Материалы исследовали на базе морфологического отделения ГАУЗ СО «Свердловское областное патологоанатомическое бюро».

### **2.3.3. Инструментальные методы исследования**

Состояние стенки артерий, а также параметры кровотока оценивались на основании результатов ангиографии (General Electric Innova 3100, Франция; Philips Allura CV20, США) компьютерной ангиографии (General electric Brightspeed 16, США, Philips Briliance 64, Нидерланды, Toshiba Aquilion 64, Япония), ультразвукового ангиосканирования и доплерографии (аппараты Sim 7000, Италия, Siemens Acuson X300, Германия), которые проводились по стандартным протоколам в отделениях рентгенохирургических методов лечения и диагностики, лучевой диагностики и функциональной диагностики ГАУЗ СО

«Свердловская областная клиническая больница № 1» на сертифицированном оборудовании.

#### **2.3.4. Статистическая обработка данных**

База данных составлялась в программе Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics 26. Количественные данные исследования представлены в виде в виде среднего значения, стандартного отклонения, медианы (Me), а также верхнего (UQ) и нижнего квартилей (LQ). Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, использовался критерий Манна – Уитни для независимых выборок, для количественных данных с нормальным распределением – t-критерий Стьюдента. Для оценки качественных параметров был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для признаков, имеющих статистически значимые различия, проводилась оценка шансов с 95%-м доверительным интервалом (ДИ), а также определение меры связи между номинальными признаками. Общая выживаемость исследовалась с помощью кривых Каплана – Мейра, для оценки наличия статистически значимых различий медианы и среднего срока наступления летального исхода в 2 группах применялся лог-ранк критерий Монтеля – Кокса. Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения риска развития летального исхода и риска возникновения артериита Такаясу. Отношение шансов (ОШ) с 95%-м ДИ для предикторов, оказывающих статистически значимое влияние на исход, было представлено в виде forrest plot. Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью метода ROC-кривых. Различия считались статистически значимыми при достижении уровня  $p < 0,05$ .



### **Глава 3. ВЫЖИВАЕМОСТЬ, ПОРАЖЕНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ**

#### **3.1. Выживаемость пациентов с артериитом Такаясусу**

Среди 135 пациентов наиболее часто встречались I (41,5%) и III (34,8%) типы АТ по Lupi-Herrera, среди пораженных артерий преобладали подключичные (56,3%), сонные (54,8%) и почечные артерии (42,2%). Из видов поражения чаще всего встречался стеноз (86,6%) (Таблица 7).

Таблица 7 – Общая характеристика участников ретроспективной когорты, n = 135, абс. значения, %

Показатель	Пациенты
Тип АТ по Lupi-Herrera	
I	56 (41,5%)
II	27 (20%)
III	47 (34,8%)
IV	5 (3,7%)
Артерии дуги аорты и её ветвей	
Подключичные	76 (56,3%)
Сонные	74 (54,8%)
Позвоночная	16 (11,8%)
Подмышечная	11 (8,1%)
Плечевая	12 (8,8%)
Иные артерии	
Легочные	5 (3,7%)
Коронарные	21 (15,5%)
Чревный ствол	31 (22,9%)
Верхняя брыжеечная	31 (22,9%)
Почечные	57 (42,2%)
Бедренные	21 (15,5%)
Подвздошные	29 (21,4%)
Восходящий отдел грудной аорты	13 (9,6%)

## Продолжение таблицы 7

Показатель	Пациенты
Нисходящий отдел грудной аорты	5 (3,7%)
Брюшной отдел аорты	46 (34,1%)
Оценка активности на момент начала наблюдения:	
BVAS (Birmingham vasculitis activity score), Me /UQ-LQ/	14 (12–18)
Виды поражения артерий	
Стеноз	117 (86,6%)
Окклюзия	60 (44,4%)
Аневризма	22 (16,3%)
Лабораторные данные на момент начала наблюдения:	
СРБ г/л	7,2 (3–20)
СОЭ мм/ч	30 (20–40)
Общий холестерин ммоль/л	4,6 (3,6–5,3)
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	270 (178–320)
Гемоглобин г/л	120 (110–130)
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	6 (4,2–9)
Примечание – Лабораторные показатели представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (UQ–LQ)	

Среди первых симптомов заболевания преобладали артериальная гипертензия (34,1%), головная боль (28,8%), общая слабость (25,9%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Первые симптомы заболевания АГ до установления диагноза, n = 135, абс. значения, %

Показатель	Пациенты
Артериальная гипертензия	46 (34,1%)
Боль в животе	16 (11,8%)
Общая слабость	35 (25,9%)
Нарушение зрения	21 (15,5%)
Лихорадка	15 (11,1%)
Каротидиния	8 (5,9%)
Отсутствие или ослабление пульса на артериях верхних конечностей	34 (25,1%)

## Продолжение таблицы 8

Показатель	Пациенты
Слабость, онемение нижних конечностей	9 (6,6%)
Головная боль	39 (28,8%)
Снижение слуха	4 (2,9%)
Головокружения	28 (20,7%)
Снижение веса	7 (5,1%)
Разность АД на верхних конечностях более 10 мм рт. ст.	13 (9,6%)
Узловатая эритема	3 (2,2%)
Одышка	4 (2,9%)
Артралгии	7 (5,1%)
Перемежающая хромота	6 (4,4%)
Кардиалгия	2 (1,5%)

Всего за период наблюдения было зафиксировано 67 (49,6%) (27 мужчин и 40 женщин) значимых сердечно-сосудистых событий (MACE – major adverse cardiovascular events). Медиана возраста дебюта заболевания в этой группе составила – 34 (26–43) года. Медиана возраста на момент развития MACE достигала – 38 (30–49,5) лет. В структуре MACE преобладали тромбоз артерий (32 пациента, 47,8%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (28 пациентов, 41,8%) (Таблица 9).

Таблица 9 – Структура сердечно – сосудистых событий артериита Такаясу, n = 67, абс. значения, %

Сердечно-сосудистые события	Число случаев
Артериальный тромбоз	32 (47,8%)
Острое нарушение коронарного кровообращения	28 (41,8%)
Острый коронарный синдром	13 (19,4%)
Тромбоз вен	9 (13,4%)
Тромбоз шунтов	5 (7,5%)
Разрывы аневризм крупных артерий	4 (5,9%)

Лекарственную терапию получали все участники исследования. В период с 1979 по 2018 гг. преобладала монотерапия глюкокортикоидами – у 76 пациентов (56,3%). Количество человек, не получавших ГК и/или иммуносупрессивную терапию, – 27 (20%) пациентов; у 24 (88,8%) из них на момент установления заболевания и во время дальнейшего наблюдения не было признаков активности заболевания. Троице пациентам диагноз был установлен посмертно (Таблица 10).

Таблица 10 – Структура лекарственной терапии в когорте, n = 135, абс. значения, %

Вид лекарственной терапии	Пациенты
Монотерапия глюкокортикоидами	76 (56,3%)
ГК + иммуносупрессивная терапия (циклофосфамид, азатиоприн, гидроксихлорохин или метотрексат)	32 (23,7%)
Генно- инженерная биологическая терапия	0 (0%)
Иная терапия	
Дезагреганты	94 (69,6%)
Статины	27 (20%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	42 (31,1%)
Плазмаферез	31 (22,9%)

Оперативное лечение было проведено 56 (41,5%) пациентам (21 мужчине и 35 женщинам). Показаниями к хирургическим вмешательствам были: гемодинамически значимые стенозы, окклюзии и тромбозы пораженных сосудов; артериальная гипертензия, обусловленная стенозом почечных артерий или субтотальным стенозом аорты, наличие симптомов ишемии верхних или нижних конечностей в стадии декомпенсации и другие. Одной пациентке в связи с окклюзией почечной артерии и последующим нефросклерозом была проведена аутотрансплантация почки (Таблица 11).

Таблица 11 – Виды оперативных вмешательств в ретроспективной когорте, n = 56, абс. значения, %

Виды оперативных вмешательств	Пациенты
Эндоваскулярные	21 (37,5%)
Реконструктивные	27 (48,2%)

## Продолжение таблицы 11

Виды оперативных вмешательств	Пациенты
Нефрэктомия	4 (7,1%)
Аутотрансплантация почки	1 (1,8%)
Ревизия и/или оперативные вмешательства на кишечнике вследствие мезентериального тромбоза	4 (7,1%)
Ампутация конечностей	2 (3,6%)

Наиболее распространенной причиной смерти явились значимые сердечно-сосудистые события – 75,8% случаев (Таблица 12).

Таблица 12 – Причины смерти у пациентов с артериитом Такаясу, n = 33, абс. значения, %

Причины смерти	Пациенты
Сердечно-сосудистые события, n = 25 (75,8%)	
Массивная кровопотеря вследствие несостоятельности швов сосудистого анастомоза после аутовенозного протезирования почечной артерии	n = 1
Сердечная декомпенсация	n = 2
ОНМК	n = 10
Гангрена тонкой кишки вследствие ишемии кишечника	n = 1
Послеоперационный перитонит вследствие несостоятельности швов анастомоза после резекции тонкой кишки по поводу мезентериального тромбоза	n = 2
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	n = 2
Массивная кровопотеря вследствие разрыва расслаивающей аневризмы дуги аорты	n = 1
Массивная кровопотеря вследствие разрыва расслаивающей аневризмы брюшной аорты	n = 2
Острая почечная недостаточность вследствие тромбоза брюшной аорты	n = 1
Перитонит вследствие острого мезентериального тромбоза	n = 1
Инфаркт миокарда	n = 2
Иные причины, n = 8 (24,2%)	
Злокачественное новообразование печени	n = 1
Отравление ядом	n = 1
Асфиксия	n = 1
Неуточненная причина	n = 2
Крупноочаговая бронхопневмония	n = 1

## Продолжение таблицы 12

Причины смерти	Пациенты
Абсцедирующая бронхопневмония	n = 1
Послеоперационный сепсис вследствие гнойного медиастинита после формирования подключичного-сонного анастомоза	n = 1
Отравление ядом	n = 1
Асфиксия	n = 1
Неуточненная причина	n = 2
Крупноочаговая бронхопневмония	n = 1
Послеоперационный сепсис вследствие гнойного медиастинита после формирования подключичного-сонного анастомоза	n = 1

Проведенный с помощью метода Каплана – Мейера анализ показал, что среднее время наступления летального исхода среди пациентов с артериитом Такаясу составило  $28,12 \pm 1,73$  лет от даты установления диагноза (95%-й ДИ: 24,73–31,51).

Артериит Такаясу характеризуется высокими показателями общей выживаемости. Так,

- 1) 5-летняя выживаемость составила 87,7%;
- 2) 10-летняя выживаемость – 82,5%;
- 3) 15-летняя выживаемость – 74,2%.

Общая выживаемость пациентов представлена на Рисунке 2.

За данный период наблюдения был зафиксирован 33 случая смерти пациентов с АТ (19 мужчин / 14 женщин).

Обращает внимание молодой возраст умерших Me [LQ–UQ] = 44 [31–59]. При этом женщины умирали в более молодом возрасте: медиана наступления возраста летального исхода у женщин составил Me [LQ–UQ]: 36 [31–46] и Me [LQ–UQ]: 45 [34–57] лет – мужчин.

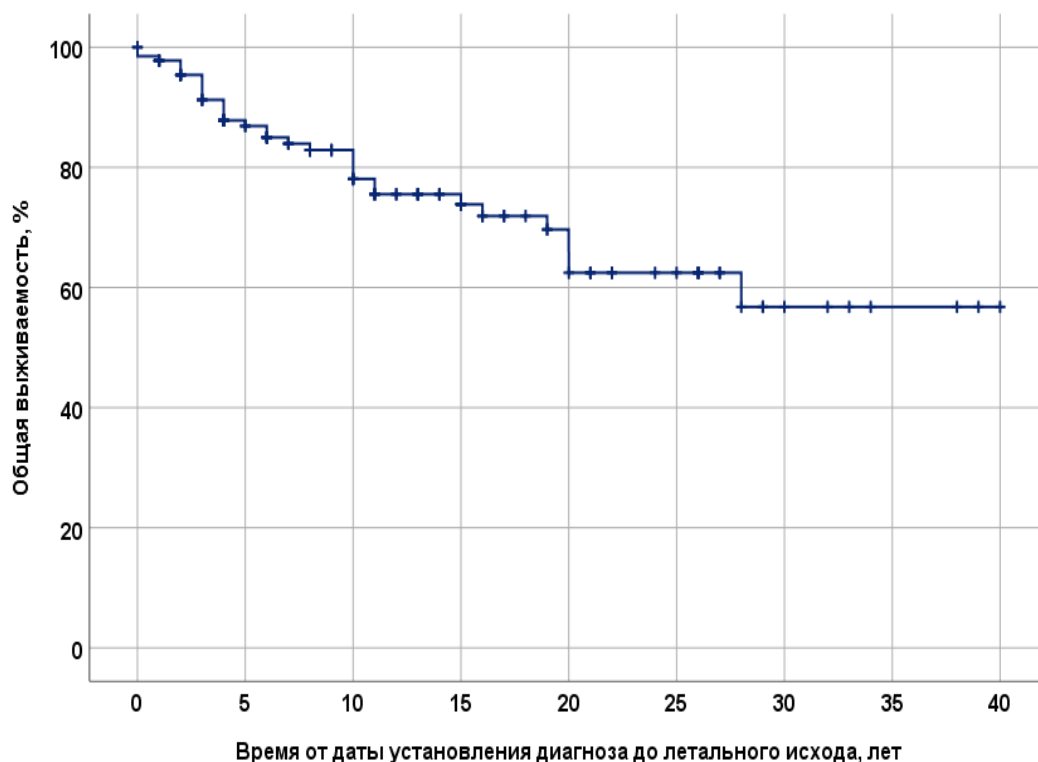


Рисунок 2 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая общую выживаемость пациентов с артериитом Такаясу от момента установления диагноза до даты наступления летального исхода

Среди умерших чаще отмечалось повышение С-реактивного белка в дебюте заболевания ( $p = 0,034$ ) (Таблица 13).

Таблица 13 – Лабораторная характеристика умерших и выживших пациентов при установлении заболевания

Признак	Умершие (n = 33)	Выжившие (n = 102)	P
Гемоглобин дебют г/л	120 [100–130]	120 [110–130]	0,350
Лейкоциты дебют $\times 10^9/\text{л}$	6 [4–9]	6 [5–9]	0,690
Тромбоциты дебют $\times 10^9/\text{л}$	262 [200–300]	257 [200–320]	0,932
СОЭ дебют мм/ч	28 [20–40]	30 [20–40]	0,848
СРБ дебют г/л	12 [2–28]	6 [3–17]	0,034
Общий холестерин ммоль/л	5 [4–6]	5 [4–5,2]	0,459
Общий белок г/л	72 [68–78]	77 [70–80]	0,124
Протеинурия дебют г/л	0 [0–0]	0 [0–0]	–

Примечание – Лабораторные показатели представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (UQ–LQ)

Умершие пациенты получали монотерапию ГК менее продолжительно ( $p = 0,022$ ), чем выжившие.

Комбинированную терапию ГК с иммуносупрессивной терапией умершие пациенты также получали реже ( $p = 0,006$ ).

Оперативное лечение значимо чаще проводилось умершим ( $p = 0,003$ ) (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение терапии умерших и выживших пациентов

Признак	Умершие (n = 33)	Выжившие (n = 102)	P	ОШ	95%-й ДИ
Монотерапия ГК	20 (60,6%)	56 (54,9%)	0,566	1,26	0,56–2,81
ГК + иммуносупрессивная терапия	2 (6,1%)	30 (29,4%)	0,006	0,15	0,03–0,68
Дезагреганты	27 (81,8%)	67 (65,7%)	0,080	2,35	0,88–6,23
Гипотензивная терапия	12 (36,4%)	51 (50%)	0,172	0,57	0,25–1,28
Оперативное лечение	21 (63,6%)	35 (34,3%)	0,004	3,35	1,48–7,6

### 3.2. Факторы неблагоприятного прогноза артериита Такаясу

В ходе исследования была разработана прогностическая модель для определения риска наступления летального исхода в зависимости от различных факторов.

При проведении однофакторного регрессионного анализа статистически значимое влияние на вероятность наступления летального исхода оказали: мужской пол ( $p = 0,001$ ), наличие сосудистых событий (MACE) ( $p = 0,001$ ), оперативных вмешательств в анамнезе ( $p = 0,004$ ), длительность более четырёх лет от первых симптомов до установления диагноза ( $p = 0,002$ ), наличие поражения четырёх и более артерий ( $p = 0,003$ ), стенозов ( $p = 0,040$ ), окклюзий ( $p = 0,034$ ), аневризм ( $p = 0,015$ ), перемежающейся хромоты ( $p = 0,012$ ) и одышки ( $p = 0,041$ ) на момент установления диагноза, комбинированная терапия – ГК в сочетании с иммуносупрессивной терапией ( $p = 0,014$ ) (Таблица 15).



Таблица 15 – Факторы, оказывающие влияние на вероятность наступления летального исхода по результатам однофакторного регрессионного анализа

Показатель	COR [95%-й ДИ]	P
Мужской пол	5,93 [2,53–13,89]	0,001*
Сердечно-сосудистые события	28,42 [6,43–125,64]	0,001*
Оперативные вмешательства	3,35 [1,48–7,6]	0,004*
Длительность заболевания до установления диагноза более четырёх лет	3,87 [1,67–9,01]	0,002*
Наличие поражения четырёх и более артерий	6,72 [1,93–23,49]	0,003*
Наличие стенозов	0,34 [0,12–0,95]	0,040*
Наличие окклюзий	2,39 [1,07–5,33]	0,034*
Наличие аневризм	3,26 [1,25–8,48]	0,015*
Наличие перемежающейся хромоты на момент установления диагноза	2,91 [1,26–6,74]	0,012*
Наличие одышки на момент установления диагноза	3,16 [1,05–9,54]	0,041*
Комбинированный прием ГК с иммуносупрессивными препаратами	0,16 [0,04–0,69]	0,014*
Примечание – Влияние фактора на вероятность наступления летального исхода статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Cor (crude odds ratio) – грубое отношение шансов		

При проведении регрессионного многофакторного анализа статистически значимое влияние на вероятность наступления летального исхода оказывали следующие факторы: принадлежность к мужскому полу, длительность в течение четырёх лет и более от первых симптомов до установления диагноза; наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе и наличие поражения артерий в виде стенозов (Таблица 16).

Таблица 16 – Факторы, оказывающие влияние на вероятность наступления летального исхода по результатам многофакторного анализа

Показатель	COR [95%-й ДИ]	p	AOR [95%-й ДИ]	P
Мужской пол	5,93 [2,53–13,89]	0,001*	4,11 [1,36–12,46]	0,013*
Сердечно-сосудистые события	28,42 [6,43–125,64]	0,001*	26,97 [5,45–133,4]	0,001*
Срок до установления диагноза четыре года и более	3,87 [1,67–9,01]	0,002*	5,91 [1,88–18,57]	0,002*
Наличие стенозов	0,34 [0,12–0,95]	0,040*	0,22 [0,05–0,95]	0,042*
Примечание – Влияние фактора на вероятность наступления летального исхода статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Cor (crude odds ratio) – грубое отношение шансов, AOR – скорректированное отношение шансов				

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%; \quad (1)$$

где  $p$  – вероятность наступления летального исхода (%);  
 $X_{\text{мужской пол}}$  – принадлежность к мужскому полу (0 – нет, 1 – да);  
 $X_{\text{МАСЕ}}$  – наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе (0 – нет, 1 – да);  
 $X_{4 \text{ и более лет}}$  – длительность заболевания от первых симптомов до установления диагноза более четырёх лет (0 – нет, 1 – да);  
 $X_{\text{стеноз}}$  – наличие поражения артерий в виде стенозов (0 – нет, 1 – да).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 58,7% факторов, определяющих вероятность развития летального исхода.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов принадлежность к мужскому полу, наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе, а также длительность заболевания более четырех лет от момента первых симптомов до верификации диагноза имеют прямую связь с вероятностью наступления летального исхода, в то время как наличие поражения артерий в виде стенозов – обратную.

Принадлежность к мужскому полу увеличивает вероятность наступления летального исхода в 4,11 раза (95%-й ДИ 1,36–12,46), наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе увеличивает вероятность наступления летального исхода в 26,97 раз (95%-й ДИ 5,45–133,4), длительность заболевания более четырёх лет от первых симптомов до верификации диагноза увеличивает вероятность наступления летального исхода в 5,91 раз (95%-й ДИ 1,88–18,57), в то время как наличие поражение артерий в виде стенозов снижает вероятность наступления летального исход в 4,55 раз (95%-й ДИ 0,05–0,95).

На Рисунке 3 сопоставлены значения отношения шансов с 95%-м ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель 1.

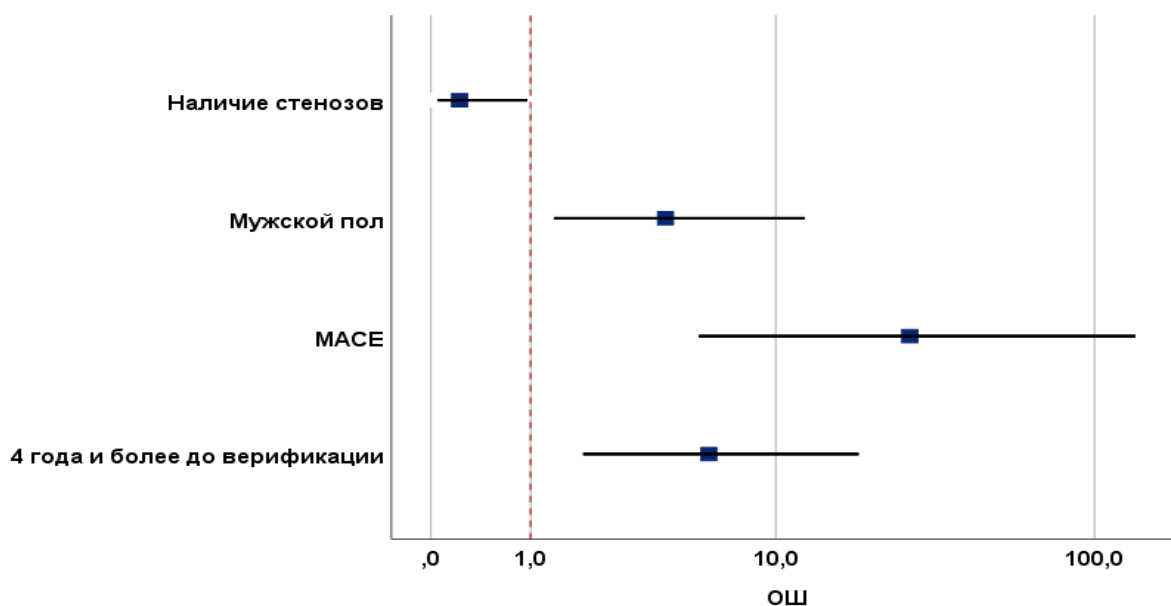


Рисунок 3 – Оценки отношения шансов с 95%-м ДИ для изучаемых предикторов развития летального исхода

Пороговое значение логистической функции было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на Рисунке 4.

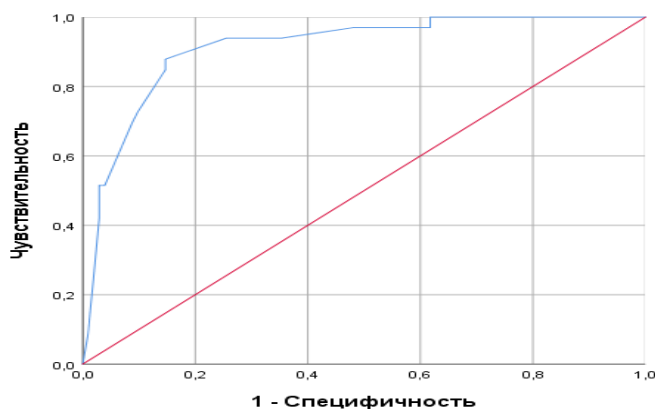


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления летального исхода от значений прогностической функции (1)

Площадь под ROC-кривой составила  $0,91 \pm 0,03$  (95%-й ДИ 0,86–0,97). Значение логистической функции в точке cut-off составило 28,4%. При значениях  $P > 28,4\%$  определялся высокий риск наступления летального исхода, а при значениях  $P < 28,4\%$  – низкий риск наступления летального исхода. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 87,9% и 85,3% соответственно.

Таким образом, для артериита Такаясу характерен высокий риск сосудистых событий, которые превалируют в структуре летальности как в рамках данного, так и в других исследованиях [142, 163; 181]. Мужской пол является независимым фактором риска сосудистых событий. Поздний срок установления диагноза и несвоевременно начатая терапия являются неблагоприятными прогностическими факторами течения данного заболевания.

### 3.3. Причины смерти пациентов с артериитом Такаясу по данным аутопсий

Наиболее частыми причинами смерти по данным аутопсий при АТ стали сердечно-сосудистые события – 16 (72,7%) случаев (Таблица 17).

Таблица 17 – Структура летальных исходов у пациентов с АТ, n = 22, абс. значения

Ведущий фактор танатогенеза	Непосредственная причина смерти	
Сердечно-сосудистые события (n = 16)		
Острые нарушения мозгового кровообращения (n = 8)		
Прогрессирующая ишемия головного мозга	Множественные инфаркты головного мозга	n = 2
Тромбоз внутренней сонной артерии	Инфаркт головного мозга	n = 1
Тромбоз общей сонной артерии	Инфаркт головного мозга	n = 1
Симптоматическая (реноваскулярная) артериальная гипертензия	Внутричерепное кровоизлияние	n = 2
Реперфузионное повреждение головного мозга с послеоперационной мозговой комой	Инфаркт головного мозга	n = 1
Тромбоэмболия	Инфаркт головного мозга	n = 1
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (n = 2)		
Множественный тромбоз артериального и венозного русла внутренних органов	ТЭЛА	n = 1
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	ТЭЛА	n = 1
Массивная кровопотеря (n = 3)		
Несостоятельность швов сосудистого анастомоза	Массивная кровопотеря	n = 1
Разрыв мешотчатой аневризмы дуги аорты	Массивная кровопотеря	n = 1
Разрыв расслаивающей аневризмы брюшной аорты	Массивная кровопотеря	n = 1

## Продолжение таблицы 17

Ведущий фактор танатогенеза	Непосредственная причина смерти	
Острая почечная недостаточность (n = 1)		
Тромбоз брюшной аорты	Острая почечная недостаточность	n = 1
Сердечная декомпенсация (n = 2)		
Недостаточность аортального клапана с формированием аортального порока	Сердечная декомпенсация	n = 2
Перитонит (n = 3)		
Несостоятельность швов анастомоза	Послеоперационный перитонит	n = 2
Ишемия кишечника	Гангрена тонкой кишки	n = 1
Инфекционные осложнения (n = 3)		
Гнойный медиастинит	Гнойный медиастинит	n = 1
Инфаркт головного мозга и миокарда	Крупноочаговая бронхопневмония	n = 1
Реперфузионное повреждение головного мозга с послеоперационной мозговой комой	Абсцедирующая бронхопневмония	n = 1

При применении критериев диагностики артериита Такаясу (Arend, 1990; Н. П. Шилкина и соавт., 1994), модифицированные критерии Ishikawa (1996) в отношении умерших пациентов по данным аутопсий, только 17 (77,2%) случаев соответствовали всем трем критериям диагностики заболевания. Наиболее часто отмечалось соответствие классификационным критериям Шилкиной и соавт. (1994) (Таблица 18).

Таблица 18 – Применение критериев диагностики АТ (Arend, 1990; Шилкина Н. П. и др., 1994) модифицированные критерии Ishikawa, 1996) к умершим пациентам, абс. значения, %

Соответствие критериев	Arend (1990)	Критерии Шилкиной и соавт. (1994)	Модифицированные критерии Ishikawa (1996)
n= 22	n = 18 (81,8%)	n = 22 (100%)	n = 21 (95,5%)

Троим пациентам диагноз АТ был установлен посмертно. В первом (4,5%) случае умерший был направлен на аутопсию с диагнозом «инфекционный эндокардит», артериит Такаясу и формирование порока аортального клапана диагностированы только после смерти. У второго пациента прижизненный

диагноз фиброзно-мышечной дисплазии обеих почечных артерий также был пересмотрен после аутопсии. Третий пациент был госпитализирован с острым аппендицитом, но во время оперативного вмешательства выявлен острый мезентериальный тромбоз и перитонит, диагноз артериита Такаюсу был установлен морфологически.

По типам поражения артерии преобладали 1-й тип (40,9% случаев) и 2-й тип поражения (27,3%) по классификации Lupi-Herrera (Таблица 19).

Таблица 19 – Типы АТ по данным аутопсии (классификация Lupi-Herrera), n = 22, абс. значения, %

Типы НАА	Пациенты
I	9 (40,9%)
II	6 (27,3%)
III	4 (18,2%)
IV	3 (13,6%)

Наиболее частыми видами повреждения артерий по результатам вскрытия были стеноз – у восьми (36,4%) и сочетание стеноза и окклюзии – у шести (27,3%) пациентов (Таблица 20).

Таблица 20 – Виды поражения артерии при артериите Такаюсу по данным аутопсий, n = 22, абс. значения, %

Вид поражения артерий	Пациенты
Стеноз	8 (36,4%)
Стеноз + окклюзия	6 (27,3%)
Стеноз + окклюзия + аневризма	2 (9,1%)
Стеноз + аневризма	2 (9,1%)
Окклюзия	3 (13,6%)
Коарктация восходящего отдела аорты	1 (4,5%)

Хирургические вмешательства были зарегистрированы у 16 пациентов (11 мужчин и 5 женщин), страдающих АТ. Одному летальному исходу

предшествовала панаортография. Чаще всего отмечались оперативные вмешательства на сонных и подключичных артериях (Таблица 21).

Таблица 21 – Виды оперативных вмешательств у пациентов с артериитом Такаясу по данным аутопсий, n = 16, абс. значения, %

Вид оперативного вмешательства	Пациенты
Эндоваскулярные оперативные вмешательства, n= 4 (25%)	
Тромбэктомия из подвздошно-бедренного сегмента	n = 1
Тромбэктомия из брюшной аорты	n = 1
Тромбэктомия из общей сонной артерии	n = 1
Стентирование почечных артерий	n = 1
Реваскуляризирующие оперативные вмешательства, n = 10 (62,5%)	
Формирование подключичного анастомоза	n = 1
Резекция аневризмы брахиоцефального ствола	n = 1
Аорто-бикаротидное бифуркационное трансстернальное протезирование	n = 5
Протезно-венозное шунтирование почечных артерий	n = 2
Протезирование аорты	n = 1
Иные оперативные вмешательства, n = 2 (12,5%)	
Резекция различных отделов кишечника	n = 2

По морфологическим стадиям у 2 (9,1%) пациентов была подострая стадия артериита, а у подавляющего числа пациентов – 20 (90,9%) – зафиксирована стадия склерозирования.

Диффузная клеточная инфильтрация с преобладающей локализацией в vasa vasorum была обнаружена у всех пациентов. В составе инфильтратов преобладали лимфоидные и плазматические клеточные элементы.

Характерные для АТ поражения выявлялись, прежде всего, в почечных (59,1%), сонных (45,4%), подключичных артериях (50%). В структуре атеросклеротического поражения артерий превалировали брюшная аорта (54,5%) и коронарные артерии (59,1%) (Таблица 22).

Таблица 22 – Поражение артерий при АТ по данным аутопсий, n = 22, абс. значения, %

Вид поражения артерий	Пациенты
Поражение легочных артерий, n = 3 (13,6%)	
Легочная артерия – поражение основным заболеванием	n = 3
Легочная артерия – тромботическое поражение АТ	n = 2
Тромбоз мелких ветвей легочной артерии	n = 1
Поражение артерий сердца, n = 13 (59,1%)	
Коронариит	n = 4
Атеросклероз коронарных артерий	n = 13
Поражение артерий дуги аорты, восходящего отдела аорты, брахиоцефального ствола, n = 13 (59,1%)	
Поражение сонных артерий основным заболеванием	n = 10
Атеросклеротическое поражение сонных артерий	n = 5
Тромбоз сонных артерий	n = 4
Поражение подключичных артерий основным заболеванием	n = 11
Атеросклеротическое поражение подключичных артерий	n = 0
Тромбоз подключичных артерий	n = 2
Поражение дуги аорты основным заболеванием	n = 5
Атеросклеротическое поражение дуги аорты	n = 4
Поражение позвоночных артерий основным заболеванием	n = 1
Поражение восходящего отдела аорты основным заболеванием	n = 3
Атеросклеротическое поражение восходящего отдела аорты	n = 4
Поражение артерий брюшной полости, n = 13 (59,1%)	
Поражение почечных артерий основным заболеванием	n = 13
Атеросклеротическое поражение почечных артерий	n = 6
Тромбоз почечных артерий	n = 1
Поражение чревного ствола основным заболеванием	n = 6
Атеросклеротическое поражение чревного ствола	n = 2
Тромбоз чревного ствола	n = 1
Поражение брыжеечной артерии основным заболеванием	n = 8
Атеросклеротическое поражение брыжеечной артерии	n = 4



## Продолжение таблицы 22

Вид поражения артерий	Пациенты
Тромбоз брыжеечных артерий	n = 2
Тромбоз сосудов брыжейки	n = 1
Поражение подвздошных артерий основным заболеванием	n = 5
Тромбоз подвздошных артерий	n = 2
Атеросклеротическое поражение подвздошных артерий	n = 6
Поражение брюшной аорты основным заболеванием	n = 6
Атеросклеротическое поражение брюшной аорты	n = 12
Тромбоз брюшной аорты	n = 2

У 21 (95,4%) пациента обнаружены проявления атеросклеротического поражения артерий. В 10 (45,5%) из 22 случаев отмечалось сочетание липидных пятен и фиброзных бляшек (Таблица 23).

Таблица 23 – Распространенность атеросклеротического процесса у пациентов с АТ, n = 22, абс. значения, %

Распространенность атеросклеротического процесса	Пациенты
Атеросклероз артерий не выявлен	1 (4,5%)
Липидные пятна и полосы	8 (36,4%)
Липидные пятна и фиброзные бляшки	10 (45,5%)
Атерокальциноз	3 (13,6%)

Примером сочетания поражения коронарной артерии атеросклеротическим и иммуновоспалительным процессом: просвет коронарной артерии сужен на 1/3 атеросклеротической бляшкой, определяется круглоклеточная инфильтрация сосудов адвентиции, базофилия меди, периваскулярно-крупноклеточная инфильтрация.

Ниже на серии рисунков представлены морфологические изменения, выявленные у умерших участников когорты (Рисунки 5–14).

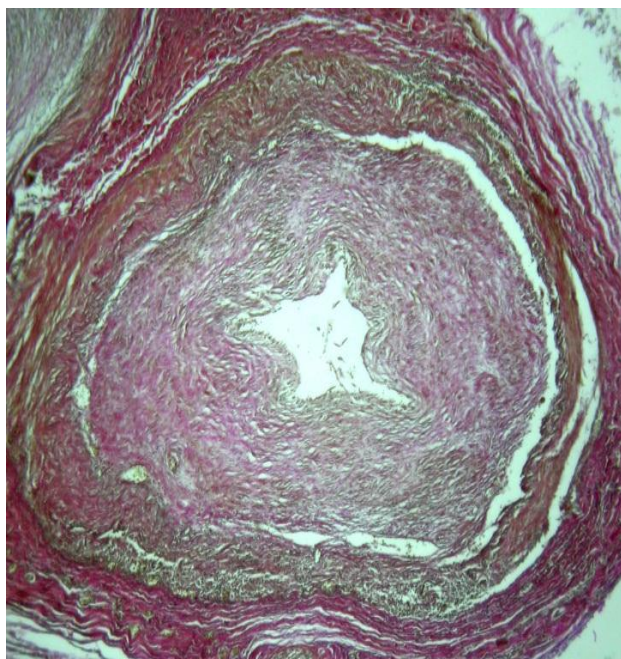


Рисунок 5 – Проплиферация интимы с сужением и перекалибровкой просвета коронарной артерии у пациента с артериитом Такаясусу ( $\times 40$ ), комбинированная окраска: эластических волокон по Вейгерту и пикрофуксином по Ван-Гизону)



Рисунок 6 – Проплиферация интимы с сужением и перекалибровкой просвета коронарной артерии у пациента с артериитом Такаясусу ( $\times 40$ ), комбинированная окраска: эластических волокон по Вейгерту и пикрофуксином по Ван-Гизону)

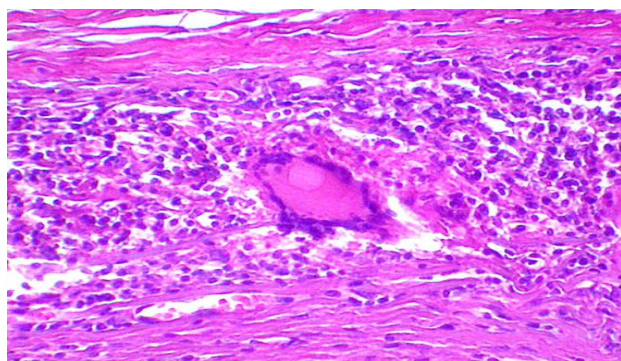


Рисунок 7 – Продуктивный васкулит при артериите Такаясусу – микроскопическая картина (окраска гематоксилином и эозином): фрагмент стенки артерии с выраженным диффузным воспалительным инфильтратом в ее средней оболочке, состоящим из лимфоцитов и плазматических клеток ( $\times 100$ )

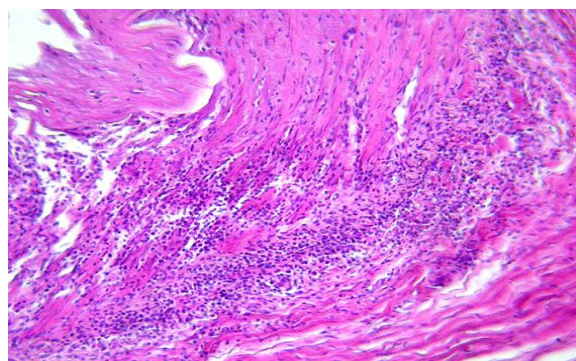


Рисунок 8 – Продуктивный васкулит при артериите Такаясусу – микроскопическая картина (окраска гематоксилином и эозином): гигантская многоядерная клетка в составе воспалительного инфильтрата в стенке артерии ( $\times 150$ )

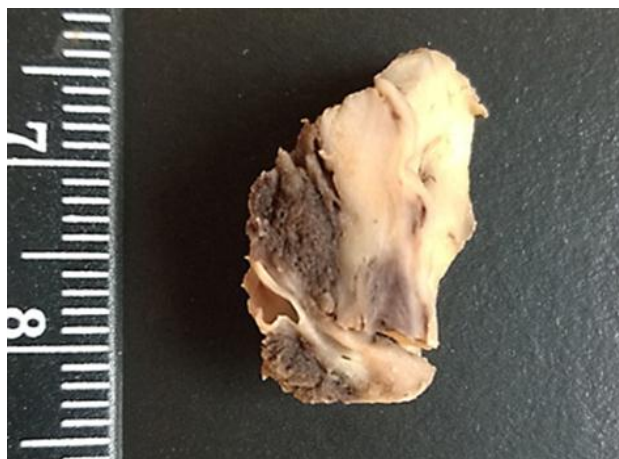


Рисунок 9 – Фрагмент стенки аорты (справа) с очаговым перифокальным склерозом (показан стрелкой) и предлежащим фрагментом паренхимы легкого (фиксированный в формалине макропрепарат)

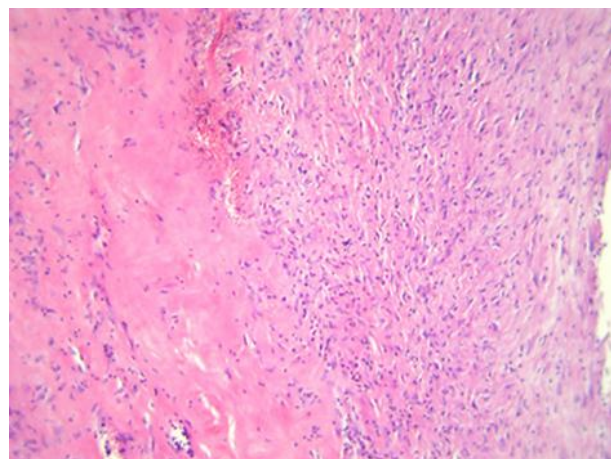


Рисунок 10 – Выраженный склероз с гиалинозом наружного слоя (адвентиции) стенки аорты ( $\times 70$ , окраска гематоксилином и эозином)

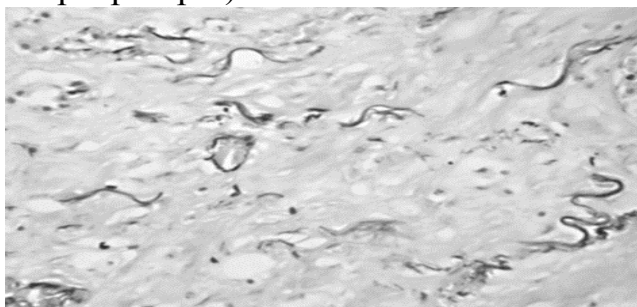


Рисунок 11 – Выраженная деструкция эластического каркаса аорты: ( $\times 150$ , окраска на эластик по Вейгерту)

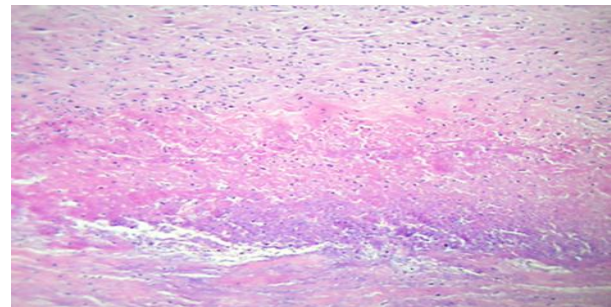


Рисунок 12 – Деструкция среднего слоя аорты с расслоением ее стенки ( $\times 70$ , окраска гематоксилином и эозином)

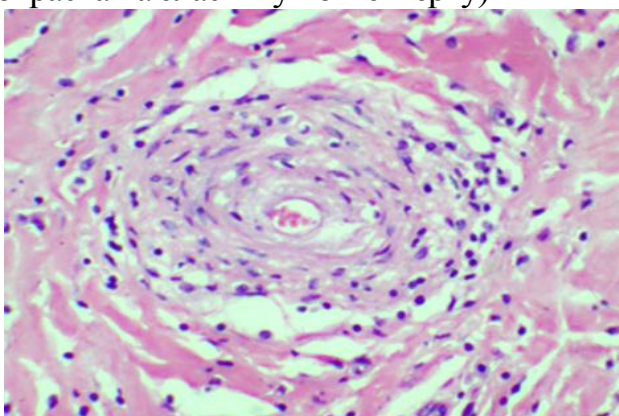


Рисунок 13 – Склероз стенки vasa vasorum с облитерацией и перекалибровкой просвета ( $\times 150$ , гематоксилином и эозином)

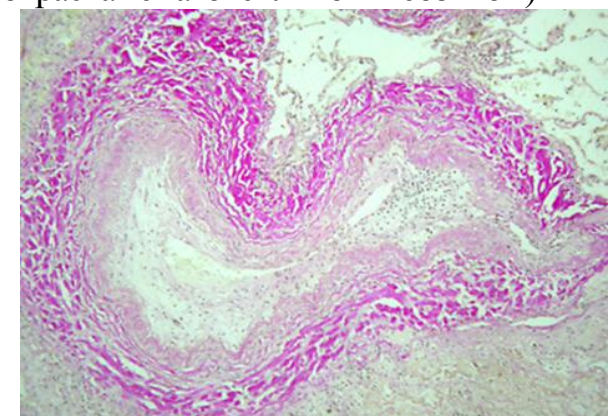


Рисунок 14 – Периваскулярный склероз, пролиферация интимы с облитерацией и перекалибровкой просвета ветви легочной артерии ( $\times 100$ , окраска пикрофуксином по Ван-Гизону)

### 3.4. Морфологические особенности поражения внутренних органов

Поражение сердца было зафиксировано у 17 (77,2%) пациентов. Наиболее часто выявлялись признаки гипертрофии миокарда левого желудочка – у 14 (82,3%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз – у шести (35,2%) пациентов. Дилатация всех камер сердца была выявлена у одного пациента с недостаточностью аортального клапана (Таблица 24).

Таблица 24 – Поражение сердца по данным материалов аутопсий, n = 17, абс. значения, %

Поражение сердца	Пациенты
Поражение коморбидного характера, n = 6 (35,3%)	
Гидроперикард без признаков воспаления	n = 1
Экссудативный перикардит	n = 2
Межуточный миокардит	n = 2
Воспалительная инфильтрация аортального клапана	n = 2
Воспалительная инфильтрация митрального клапана	n = 1
Поражение, характерное для основного заболевания, n = 15 (88,2%)	
Постинфарктный кардиосклероз	n = 6
Гипертрофия миокарда левого желудочка	n = 14
Дилатационная кардиомиопатия на фоне недостаточности аортального клапана	n = 1

Поражение почек было зафиксировано у 12 (54,5%) пациентов. Наиболее часто обнаруживался ангиогенный нефросклероз – в 10 (83,3%) случаях (Таблица 25). Метастатический кальциноз встречался у 1 (8%) пациента при гиперпаратиреозе (Таблица 25).

Таблица 25 – Поражение почек по данным материалов аутопсий, n = 12, абс. значения, %

Поражение почек	Пациенты
Поражение, характерное ишемического поражения, n = 10 (83,3%)	
Ангиогенный нефросклероз	n = 10
Гиалиновокапельный нефроз	n = 2

## Продолжение таблицы 25

Поражение почек	Пациенты
Поражение коморбидного характера, n = 2 (16,7%)	
Метастатический кальциноз на фоне гиперпаратиреоза	n = 1
Межуточный нефрит	n = 2

Поражение дыхательной системы зафиксировано у 9 (40,9%) пациентов. Поражение органов дыхания чаще было вызвано коморбидной патологией (7 пациентов, 77,8%) (Таблица 26).

Таблица 26 – Поражение дыхательной системы по данным материалов аутопсий, n = 9, абс. значения, %

Поражение дыхательной системы	Пациенты
Поражение коморбидного характера, n = 7, (77,8%)	
Гнойная пневмония	n = 2
Экссудативный плеврит	n = 1
Эмфизема	n = 2
Хронический бронхит	n = 2
Поражение, характерное для основного заболевания, n = 2 (22,2%)	
Тромбоэмболия легочной артерии	n = 2
Инфарктная пневмония	n = 1

Поражение головного мозга было зафиксировано у 8 (36,6%) пациентов.

В большинстве случаев изменения в головном мозге имели ишемический характер (6 пациентов, 75%) (Таблица 27).

Таблица 27 – Поражение головного мозга по данным материалов аутопсий, n = 8, абс. значения

Поражение головного мозга	Пациенты
Инфаркты головного мозга	n = 6
Внутричерепное кровоизлияние	n = 2

Поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) было зафиксировано у 20 (90,9%) пациентов. В большинстве случаев 17 (85%) изменения органов ЖКТ имели не ишемический характер. При этом в структуре поражения артерий определяются высокая частота вовлечения артерий желудочно-кишечного тракта различного характера (Таблица 22). Наиболее часто была выявлена жировая дистрофия гепатоцитов – в восьми случаях (40%). Липоматоз поджелудочной железы – в четырёх случаях (20 %). В одном случае первоначальной причиной смерти пациента стал не диагностированный при жизни низкодифференцированный бледнообразный рак тела желудка с обширным метастазированием. Ишемические изменения в органах желудочно-кишечного тракта наблюдались у троих (15%) умерших больных. Другие изменения органов желудочно-кишечного тракта представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Поражение желудочно-кишечного тракта по данным материалов аутопсий, n = 20, абс. значения, %

Поражение ЖКТ	Пациенты
Поражение, характерное ишемического поражения, n = 3 (15%)	
Инфаркт кишечника	n = 3
Поражение коморбидного характера, n = 17 (85%)	
Персистирующий гепатит	n = 5
Мускатная печень	n = 1
Липоматоз поджелудочной железы	n = 4
Перидуктальный склероз поджелудочной железы	n = 2
Острые эрозии желудка	n = 1
Язва желудка	n = 2
Конкремент желчного пузыря	n = 1
Холестероз желчного пузыря	n = 1
Острая язва 12-перстной кишки	n = 1
Низкодифференцированный бледнообразный рак задней стенки тела желудка с метастазами	n = 1
Жировая дистрофия гепатоцитов	n = 8
Гидропическая дистрофия гепатоцитов	n = 1
Перипортальный склероз	n = 1

Поражение органов эндокринной системы было зафиксировано у шести (27,2%) умерших пациентов и имело не ишемический характер. Изменения надпочечников определялись у пяти (83,3%) умерших пациентов, щитовидной железы – у двух (33,3%) умерших пациентов, у одного (16,6%) пациентки была обнаружена гиперплазия паращитовидной железы (Таблица 29).

Таблица 29 – Поражение органов эндокринной системы по данным материалов аутопсий, n = 6, абс. значения, %

Поражение эндокринной системы	Пациенты
Аденома коры надпочечников	n = 1
Атрофия коры надпочечников	n = 1
Киста надпочечников	n = 1
Узловатая гиперплазия коры надпочечников	n = 2
Коллоидный диффузный умерено пролиферативный зоб	n = 1
Узловой макронодулярный зоб	n = 1
Гиперплазия паращитовидных желез	n = 1

По данным секционных материалов у двоих пациентов был выявлен простатит у одного умершего пациента.

Киста яичников была диагностирована в одном случае, фибромиома матки – у троих умерших пациенток.

Поражение кожи было зафиксировано у двух пациентов и имело ишемический генез: у одного пациента – в виде язвенного гиперкератоза кожи, у одного пациента в виде акантоза кожи (Таблица 30).

Ожирение было выявлено у четырёх пациентов (Таблица 30).

Таким образом, несмотря на молодой возраст умерших, пациенты с артериитом Такаясу имеют высокий процент поражения внутренних органов по данным аутопсий. Патогномоничные изменения внутренних органов были связаны как с ремоделированием сосудистой стенки, так и с коморбидным фоном.

Таблица 30 – Поражение иных органов по данным материалов аутопсий, n = 14, абс. значения, %

Поражение органов	Пациенты
Простатит	n = 1
Фибромиома матки	n = 3
Киста яичников	n = 1
ДГПЖ	n = 1
Гнойный средний отит	n = 1
Пансинусит	n = 1
Язвенный гиперкератоз кожи	n = 1
Акантоз кожи	n = 1
Ожирение	n = 4

### **Клиническое наблюдение № 1**

Пациент А, 1973 г. р. Родился здоровым, являлся единственным ребенком в семье. В семейном анамнезе аутоиммунные заболевания отрицал. Не курил. С 2000 года пациент отметил покраснение левого глаза и дискомфорт при движении глазных яблок. С 2003 года появилось жжение в стопах при длительной ходьбе. В 2004 году отметил отечность правой стопы, затем на большом пальце правой стопы обнаружил пятно черного цвета, увеличивающееся в размерах. Проведено иссечение данного участка, рана зарубцевалась (данных гистологического исследования в медицинских документах пациента не обнаружено). В дальнейшем периодически беспокоило жжение в стопах и их отечность.

В 2006 г. был установлен диагноз облитерирующего тромбангиита с поражением сосудов головного мозга. Однако на тот момент ни головной боли, ни головокружения не было, отсутствовал анамнез курения. Назначен преднизолон 15 мг в сутки, варфарин – 5 мг в сутки. До 2008 г. пациент получал терапию преднизолоном 5 мг и варфарином 2,5 мг. В 2009 г. варфарин отменен, продолжена терапия преднизолоном.

В 2011 г. появились боли в левой височной области, неврологом диагностирована головная боль напряжения, миофасциальный болевой синдром.



В 2012 г. выявлены изменения левого глазного яблока (дислокация зрачка во внутренний угол глаза, онемение зоны вокруг левого глаза). Консультирован окулистом: частичная атрофия зрительного нерва (по демиелинизирующему типу), парез отводящего нерва. По данным МРТ головного мозга демиелинизирующих очагов головного мозга не выявлено. Была выполнена биопсия височной артерии, морфологический диагноз – височный артериит (в артериях мышечного типа слои дифференцированы, интима несколько утолщена, с легкой базофилией и признаками склероза; вокруг капилляров и венул единичные мононуклеары, очаговый внутрисосудистый лейкоцитоз с примесью эозинофилов). Доза преднизолона оставлена 15 мг в сутки, после биопсии височной артерии головные боли прошли и не возобновлялись, но прогрессировало онемение окологлазничной области.

В феврале 2012 г. пациент отметил ухудшение – покраснение левого глаза, светобоязнь, шумобоязнь, боль в глазном яблоке слева, слезотечение. Был осмотрен окулистом, установлен диагноз рецидивирующий иридоциклит. Доза преднизолона увеличена до 30 мг в сутки. По данным МРТ артерий головного мозга изменений интракраниальных артерий не выявлено. К ГК-терапии подключен циклофосфамид (доза неизвестна) сроком на три месяца. Терапия циклофосфамидом не имела эффекта и была прекращена. Пациенту выставлен диагноз недифференцированный васкулит, рекомендована терапия метилпреднизолоном 16 мг в сутки.

В июле 2012 г. пациент вновь получил стационарное лечение в отделении неврологии городской больницы. Была выполнена биопсия височной артерии – «височный артериит (в артериях мышечного типа слои дифференцированы, интима несколько утолщена, с легкой базофилией и признаками склероза; вокруг капилляров и венул единичные мононуклеары, очаговый внутрисосудистый лейкоцитоз с примесью эозинофилов)». Доза преднизолона оставлена 15 мг/сут, после биопсии височной артерии головные боли прошли и не возобновлялись, но прогрессировало онемение окологлазничной области. Наблюдался у ревматолога, новых симптомов заболевания не отмечал.

В октябре 2015 г. офтальмологом был диагностирован рецидивирующий эписклерит, заднекапсулярная катаракта левого глаза, синдром сухости обоих глаз. Дополнительно назначен делагил 0,5 грамм в сутки.

В ноябре 2015 г. ревматологом было рекомендовано продолжить прием делагила и снизить метилпреднизолон до 6 мг в сутки. На фоне лечения появились покраснение и боль в левом глазу. Делагил отменен. Назначен сульфасалазин 500 мг с постепенным повышением дозы до 1500 мг в сутки. Отмечена положительная динамика: уменьшение боли, снижение покраснения в глазу.

В апреле 2016 г. появились покраснение и боль в левом глазу. Сульфасалазин отменен. Доза метилпреднизолона – 10 мг в сутки.

С осени 2016 г. периодически поднималась температура тела до 37 °С, однако, покраснение и боль в левом глазном яблоке редуцировали.

В начале 2017 г. к лечению подключен азатиоприн 50 мг 2 раза в сутки. У пациента впервые появилось повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., боль в правой нижней конечности при ходьбе. По данным УЗДГ почечных артерий – гемодинамически значимый стеноз правой почечной артерии. Пациенту проведена КТ-ангиография артерий брюшной полости и нижних конечностей, по данным которой: Мультифокальный васкулит. Субтотальный стеноз чревного ствола. Стеноз верхней брыжеечной артерии. Субтотальный стеноз правой почечной артерии и стеноз левой почечной артерии. Стеноз правой и левой общих подвздошных артерий (Рисунок 15).

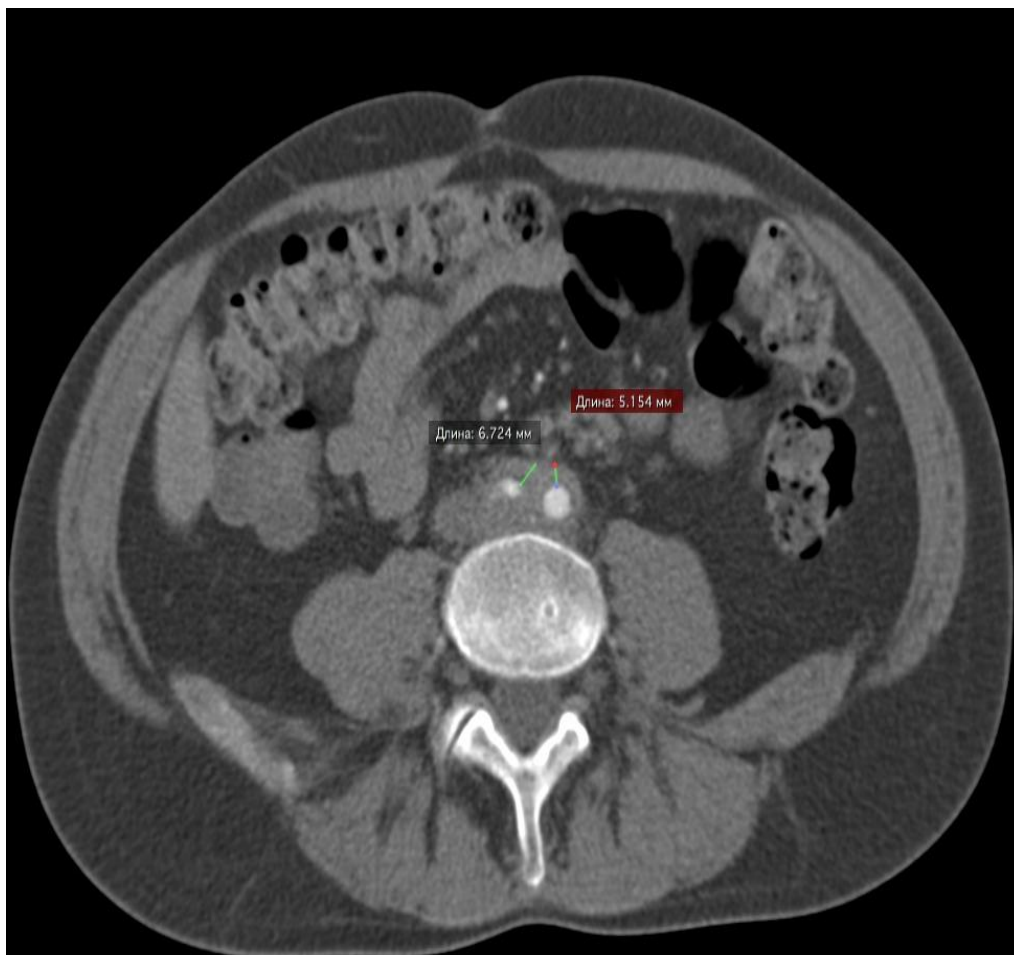


Рисунок 15 – КТ ангиография брюшной полости и малого таза, аксиальная проекция. Циркулярное утолщение общих подвздошных артерий

Консультирован совместно врачами ангиохирургами и ревматологами. С учетом молодого возраста, клинических данных (шумы при выслушивании почечных артерий, явление перемежающейся хромоты), лабораторных показателей (СОЭ – 57 мм/ч [1–10 мм/час по Панченкову], СРБ – 71 г/л [0–5 г/л], лейкоцитоз – до  $12,18 \times 10^9/\text{л}$  [ $4-9 \times 10^9/\text{л}$ ]), стенозов, в том числе гемодинамически значимых, чревного ствола, верхней брыжеечной, почечных артерий, подвздошных артерий, подтвержденных инструментально, установлен диагноз: «Артериит Такаясу с поражением височных, затылочных, глазных артерий, ветвей брюшной аорты (стеноз чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, субтотальный стеноз почечных артерий, подвздошных артерий) с вовлечением глаз в анамнезе (кератит, эписклерит)». Рекомендована госпитализация в отделение сосудистой хирургии с целью коррекции гемодинамически значимого стеноза почечных артерий.

Летом 2017 г. проведена контрастная ангиография почечных артерий, подтверждающая двусторонний стеноз почечных артерий; выполнено стентирование почечных артерий. Продолжен прием метилпреднизолона 10 мг/сут. Пациент продолжал наблюдение у ангиохирурга, окулиста и ревматолога.

В феврале 2018 г. появились жалобы на выраженную слабость, снижение веса на 3 кг за 10 дней, осиплость голоса. Обратился на прием к ревматологу. В анализах: гемоглобин – 140 г/л (130–160 г/л), лейкоциты –  $14 \times 10^9$ /л ( $4-9 \times 10^9$ /л), тромбоциты –  $470 \times 10^9$ /л ( $180-320 \times 10^{12}$ /л), СОЭ – 50 мм/ч (1–10 мм/час по Панченкову), СРБ – 90 г/л (0–5 г/л). По данным КТ-ангиографии грудного отдела аорты «Аневризма дуги аорты» (Рисунки 16, 17).



Рисунок 16 – Аневризма дуги аорты пациента N по данным компьютерной томографии в режиме MPR-MIP (в косоаксиальной проекции)



Рисунок 17 – Аневризма дуги аорты пациента N по данным компьютерной томографии в режиме 3D VRT (в сагиттальной проекции)

Консультирован ангиохирургом. Рекомендовано хирургическое лечение после снижения активности васкулита. Направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение. Однако до госпитализации пациент не дожил в связи с внезапно наступившей смертью.

При проведении судебно-медицинского исследования трупа – обнаружена мешковидная аневризма грудного отдела аорты размерами  $10,0 \times 8,0 \times 5,0$  см с тонкой расслаивающейся стенкой и множеством тромботических масс различного характера в ее полости, слабо и плотно связанных с внутренней поверхностью аневризмы. В области левой переднебоковой стенки аневризмы определялся сквозной дефект (разрыв) размерами  $1,2 \times 0,2$  см с неровными краями и кровоизлиянием в окружающей клетчатке. В левой плевральной полости обнаружено около 3,5 литров жидкой крови и красных свертков. Среди прочих изменений при проведении секции отмечено наличие выраженных атеросклеротических изменений аорты, коронарных и церебральных сосудов с атероматозом, кальцинозом и стенозом просвета коронарных артерий до  $2/3$  просвета, гипертрофия миокарда (масса сердца – 560,0 г, толщина стенки левого желудочка – 1,5 см). При гистологическом исследовании аорты отмечена резко выраженная деструкция эластического каркаса, проявляющаяся практически полным отсутствием эластических волокон в среднем слое ее стенки с замещением их соединительной тканью, а также выраженный очаговый фиброз адвентиции и склероз *vasa vasorum* с облитерацией и перекалибровкой их просвета. На фоне склеротических изменений в стенке аорты обращало на себя внимание наличие выраженной очаговой деструкции с формированием дефектов (полостей) в среднем и наружном ее слоях, а также очаговое экссудативное воспаление с пристеночными тромбами в просвете сосуда. К наружной стенке аневризмы предлежала паренхима легкого с выраженным фиброзом, продуктивным воспалением в строме и продуктивным васкулитом ветвей легочной артерии с облитерацией и перекалибровкой их просвета.

Выявленные морфологические изменения, с учетом клинических данных, позволили сформулировать следующий окончательный диагноз.

Основное заболевание – неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) (М31.4), склеротическая стадия: деструкция эластического каркаса с рубцовым склерозом стенки аорты, склероз *vasa vasorum* с облитерацией и перекалибровкой

их просвета, резко выраженный склероз и утолщение адвентиции аорты, очаги деструкции стенки аорты.

Осложнения – расслаивающаяся мешковидная аневризма грудного отдела аорты с разорванной стенкой. Левосторонний гемоторакс (3500,0 мл). Острое малокровие внутренних органов. Гиповолемический (геморрагический) шок.

Таким образом, первоначальной причиной смерти пациента в данном наблюдении стал артериит Такаясу, осложнившийся формированием расслаивающейся аневризмы грудного отдела аорты. Непосредственной причиной смерти стала массивная кровопотеря при явлениях гиповолемического (геморрагического) шока в результате разрыва аневризмы аорты, обусловленного выраженной деструкцией ее стенки.

Верификация диагноза артериита Такаясу остаётся сложной задачей из-за нетипичной клинической картины заболевания. Неспецифические жалобы пациентов, отсутствие клинико-лабораторной корреляции с активностью заболевания и высокочувствительных методов динамической оценки сосудистого воспаления приводят к поздней диагностике и несвоевременному началу терапии.

.

#### Глава 4. ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ

По данным молекулярно-генетического исследования полиморфизмы генов наследственной тромбофилии, генетические маркеры тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза были выявлены у каждого пациента с АТ хотя бы в одном из исследованных генов. Наиболее часто выявлялись полиморфизмы генов системы фибринолиза PAI-1 (5G4G+4G4G) – у 36 (83,7%) и рецепторов тромбоцитов – ITGA2 (СТ+ТТ) – у 31 (72,1%). Гораздо реже встречались мутации Лейдена (FV) и протромбина (FII) – в 1 (2,3%) и 0 (0%) случаев соответственно. При сравнении частоты носительства полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с АТ и группой контроля, у пациентов с АТ статистически значимо чаще имелись полиморфизмы генов ITGA2 ( $p = 0,001$ ; ОШ = 3,414; ДИ = 1,610–7,237) и PAI-1 ( $p = 0,033$ ; ОШ = 2,631; ДИ = 1,083–6,391) (Таблица 31).

Таблица 31 – Характеристика пациентов с артериитом Такаясусу и группы контроля, абс. значения, %

Гены	Полиморфизмы / мутации	Пациенты, страдающие АТ (n = 43)	Группа контроля (n = 130)	P	ОШ	95%-й ДИ
FII	GA + AA	0 (0%)	2 (1,5%)	-	0,000	–
FV	GA + AA	1 (2,3%)	6 (4,6%)	0,682	0,492	0,058–4,206
FVII	GA + AA	9 (20,9%)	15 (11,5%)	0,132	2,029	0,816–5,045
FXIII	GT + TT	14 (32,5%)	51 (39,2%)	0,472	0,748	0,361–1,550
FGB	GA + AA	13 (30,2%)	48 (36,9%)	0,466	0,740	0,353–1,555
ITGA2	СТ + ТТ	31 (72,1%)	56 (43,1%)	0,001	3,414	1,610–7,237
ITGB3	ТС + СС	14 (32,5%)	48 (36,9%)	0,714	0,825	0,397–1,712
PAI-I	5G4G + 4G4G	36 (83,7%)	86 (66,1%)	0,033	2,631	1,083–6,391

*Примечание* – F2 – ген, кодирующий II фактор свертывания крови; F5 – ген, кодирующий V фактор свертывания крови; F7 – ген, кодирующий VII фактор свертывания крови; F13 – ген, кодирующий XIII фактор свертывания крови; FGB – ген, кодирующий бета-полипептидную цепь белка фибриногена; ITGA2 – ген, кодирующий белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин; ITGB3 – кодирует белок интегрин бета-3 (ITGB3) – мембранный гликопротеин; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1; AA – гомозиготные мутации; 4G4G – гомозиготные мутации; GA – гетерозиготные мутации; СТ – гетерозиготные мутации; 5G4G – гетерозиготные мутации

У пациентов с артериитом Такаясу статистически чаще отмечались сочетания двух и более ( $p = 0,010$ ; ОШ = 2,615; ДИ = 1,239–5,522) и четырёх и более полиморфизмов генов тромбофилии ( $p = 0,024$ ; ОШ = 2,573; ДИ = 1,112–5,955) по сравнению с группой контроля (Таблица 32).

Таблица 32 – Количество полиморфизмов генетических маркеров наследственной тромбофилии у пациентов с артериитом Такаясу и группы контроля, абс. значения, %

Количество мутаций	Пациенты с АТ (n = 43)	Группа контроля (n = 130)	P	ОШ	95%-й ДИ
0	0 (0%)	14 (10,7%)	0,024	0,000	–
1	4 (9,3%)	34 (26,2%)	0,020	0,290	0,096–0,871
2	17 (39,5%)	26 (20%)	0,010	2,615	1,239–5,522
3	9 (20,9%)	34 (26,1%)	0,434	0,747	0,325–1,718
4	12 (27,9%)	17 (13,1%)	0,024	2,573	1,112–5,955
5	1 (2,3%)	4 (3,1%)	0,798	0,750	0,082–6,899

Для определения вероятности возникновения артериита Такаясу в зависимости от носительства полиморфизма генов ITGA2(СТ/ТТ), PAI-1 (5G4G/4G4G) и наличия двух полиморфизмов методом бинарной логистической регрессии нами разработана прогностическая модель.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%; \quad (2)$$

$$z = -3,073 + 1,1 * X_{ITGA2CTTT} + 0,971 * X_{PAI15G4G4G4G} + 1,3 * X_{@2(1)},$$

где  $P$  – вероятность возникновения артериита Такаясу (%);

$X_{ITGA2CTTT}$  – наличие полиморфизмов ITGA2(СТ/ТТ) (0 – отсутствует, 1 – имеется);

$X_{PAI15G4G4G4G}$  – наличие полиморфизмов PAI-1 (5G4G/4G4G) (0 – отсутствует, 1 – имеется);

$X_{@2(1)}$  – наличие двух полиморфизмов (1) (0 – отсутствует, 1 – имеется).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка,



модель (1) учитывает 20,7% факторов, определяющих вероятность артериита Такаюсу.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, наличие полиморфизмов ITGA2(СТ/ТТ), PAI-1 (5G4G/4G4G), двух и более мутаций и/или полиморфизмов по результатам молекулярно-генетического тестирования имеет прямую связь с вероятностью возникновения артериита Такаюсу.

Наличие полиморфизмов ITGA2 (СТ/ТТ) увеличивает шансы возникновения артериита Такаюсу в 3 раза (95%-й ДИ 1,32–6,83).

Наличие полиморфизма PAI-1 (5G4G/4G4G) увеличивает шансы возникновения артериита Такаюсу в 2,6 раза (95%-й ДИ 1,96–6,94).

Сочетание двух полиморфизмов – в 3,6 раза (95%-й ДИ 1,53–8,56). Диагностическая эффективность модели составила 78,6% (Таблица 33).

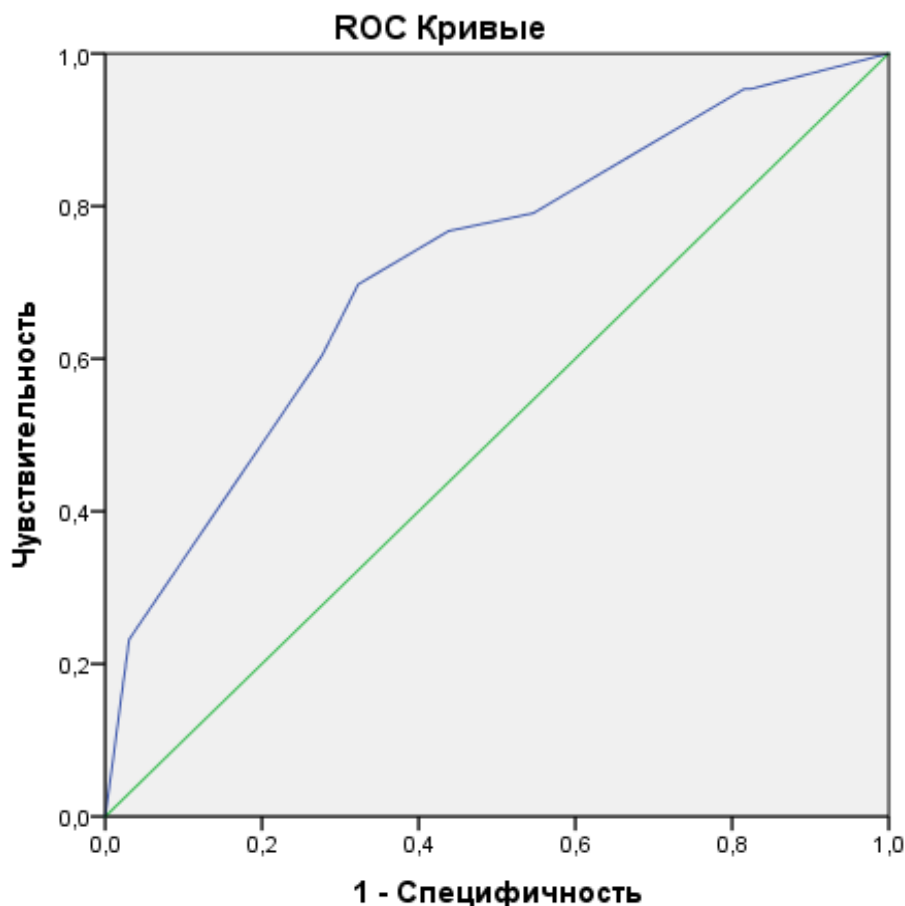
Таблица 33 – Характеристики связи предикторов модели (2) с вероятностью выявления артериита Такаюсу

Предикторы	Нескорректированный		Скорректированный	
	COR; 95%-й ДИ	P	AOR; 95%-й ДИ	p
ITGA2 (СТ/ТТ)	3,41; 1,61–7,24	0,001*	3,0; 1,32–6,83	0,009*
PAI-1 (5G4G/4G4G)	2,63; 1,08–6,39	0,033*	2,6; 1,96–6,94	0,048*
Сочетание двух полиморфизмов	2,61; 1,24–5,52	0,012*	3,62; 1,53–8,56	0,003*

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью метода анализа ROC-кривых и представлено на Рисунке 18.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения артериита Такаюсу и значения логистической регрессионной функции, составила  $0,72 \pm 0,046$ .

Пороговое значение функции P (1) в точке cut-off составляло 0,3. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия артериита Такаюсу. Чувствительность и специфичность метода составили 69,8% и 67,7% соответственно.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 18 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности артериита Такаясу от значений прогностической функции (2)

При сравнении полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с АТ с наличием и отсутствием сосудистых событий при носительстве по полиморфизмов статистически значимой разницы получено не было (Таблица 34).

Таблица 34 – Характеристика пациентов с артериитом Такаясу с наличием и без сосудистых осложнений, абс. значения, %

Гены	Полиморфизмы / мутации	Пациенты с АТ, имеющие сосудистые осложнениями (n = 22)	АТ без сосудистых осложнений (n = 21)	P	ОШ	95%-й ДИ
FII	GA + AA	0 (0%)	0 (0%)	1,000	–	–
FV	GA + AA	0 (0%)	1 (5%)	0,488	–	–
FVII	GA + AA	6 (27%)	3 (14%)	0,456	2,250	0,482–10,505
FXIII	GT + TT	5 (23%)	9 (43%)	0,202	0,392	0,283–1,311

## Продолжение таблицы 34

Гены	Полиморфизмы / мутации	Пациенты с АТ, имеющие сосудистые осложнениями (n = 22)	АТ без сосудистых осложнений (n = 21)	P	ОШ	95%-й ДИ
FGB	GA + AA	5 (23%)	8 (38%)	0,331	0,679	0,319–1,445
ITGA2	CT + TT	17 (77%)	14 (66%)	0,509	1,316	0,627–2,763
ITGB3	TC + CC	6 (27%)	8 (38%)	0,525	0,777	0,390–1,546
PAI-1	5G4G + 4G4G	21 (95%)	15 (71%)	0,045	8,400	0,914–77,208

По количеству полиморфизмов генетических маркеров наследственной тромбофилии у пациентов с АТ с наличием и без сосудистых событий, статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 35).

Таблица 35 – Количество полиморфизмов генетических маркеров наследственной тромбофилии у пациентов с артериитом Такаясу с наличием и без сосудистых осложнений, абс. значения, %

Количество мутаций	Пациенты с АТ с сосудистыми осложнениями (n = 22)	Пациенты с АТ без сосудистых осложнений (n = 21)	P	ОШ	95%-й ДИ
0	0 (0%)	0 (0%)	1,000	–	–
1	2 (9%)	2 (9,5%)	0,961	0,950	0,121–7,440
2	9 (41%)	8 (38%)	0,850	1,125	0,331–3,826
3	5 (23%)	4 (19%)	0,797	1,250	0,285–5,473
4	6 (27%)	6 (28,5%)	0,924	0,938	0,247–3,555
5	0 (0%)	1 (4,7%)	0,300	–	–

Таким образом, пациенты с артериитом Такаясу являются носителями значительного количества протромботических полиморфных вариантов генов коагуляции и их сочетаний. Продемонстрирована вероятность возникновения артериита Такаясу в зависимости от полиморфизма генов: ITGA2(CT/TT), PAI-1 (5G4G/4G4G), и сочетания двух и более мутаций/полиморфизмов генов тромбофилии. Сочетание полиморфизмов генов ITGA2(CT/TT), PAI-1 (5G4G/4G4G) не являются значимыми для прогноза развития сосудистых событий в группе больных АТ.

## **Клиническое наблюдение № 2**

Пациентка В., 1972 г. р. Суставной синдром дебютировал в 1998 г., когда через несколько дней после перенесенного острого цистита отметила припухлость и боли в голеностопных суставах.

Далее постепенно присоединились боли в мелких суставах кистей, коленных.

Принимала нестероидные противовоспалительные препараты с кратковременным эффектом. С 2002–2003 гг. отмечала субфебрильную лихорадку.

В апреле 2005 г. имевшиеся клинические проявления были расценены как реактивный артрит, хроническое течение, умеренная активность. Вместе с тем в медицинских документах отмечено наличие систолического шума на сосудах шеи, подключичной артерии справа, асимметрия пульса на лучевых артериях, разница артериального давления (АД) на правой и левой руках в 40 мм рт. ст., субфебрилитет.

По данным УЗДГ артерий брюшной полости – картина стеноза висцеральных ветвей аорты, левой почечной артерии, гемодинамически незначимый (< 60%), однако диагноз не был пересмотрен.

В 2012 г. госпитализирована для уточнения диагноза, лечения в ревматологическое отделение ГАУЗ СО «Свердловской областной клинической больницы № 1»: с учетом наличия стенотических шумов над сосудами (сонные артерии > слева, подключичная артерия справа, брюшная аорта, чревный ствол, почечные, подвздошные и бедренные), ослабления пульсации на лучевых артериях, субфебрилитета, воспалительных изменений в анализах крови диагностирован АГ с поражением дуги аорты, брахицефального ствола и почечных артерий. Назначен преднизолон 40 мг в сутки.

Рентгенологически выявлялся эрозивный артрит суставов стоп, дебют которого был хронологически связан с циститом.

После дообследования с учетом выявленного двустороннего сакроилиита 1-2-й стадии, артритов, энтезитов, урогенитальной инфекции в анамнезе диагностирован периферический спондилоартрит, в качестве базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) назначен сульфасалазин 2 грамма в сутки.

В декабре 2013 года пациентке проведено протезирование брахиоцефального ствола.

В послеоперационном периоде развилось острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой внутренней сонной артерии. Пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование на предмет носительства полиморфизмы генов тромбофилии (Таблица 36).

Таблица 36 – Генетическое исследование на определение генетических маркеров тромбофилии от 2018 года

Фактор	Генотип пациента	Дикий тип
FII: 20210 (G на A)	GG	GG
FV: 1691 (G на A)	GG	GG
FVII: 10976 (G на A)	GG	GG
FXIII: (G на T)	GG	GG
FGB: 455 (G на A)	GA	GG
ITGA2: 807 (C на T)	CT	CC
ITGB3: 1565 (T на C)	TC	TT
PAI-1: 675 (5 G на 4 G)	5G4G	5G5G

После выписки из стационара пациентка принимала преднизолон 20 мг и клопидогрель 75 мг в сутки.

В марте 2015 г. проведена компьютерная томография брахиоцефальных сосудов – выявлены признаки окклюзии обеих общих сонных артерий (ОСА) с развитием коллатерального кровотока в обеих внутренних сонных артериях (ВСА) (Рисунки 19, 20).

При УЗДГ артерий верхних конечностей гемодинамически значимых нарушений магистральных артерий не выявлено.

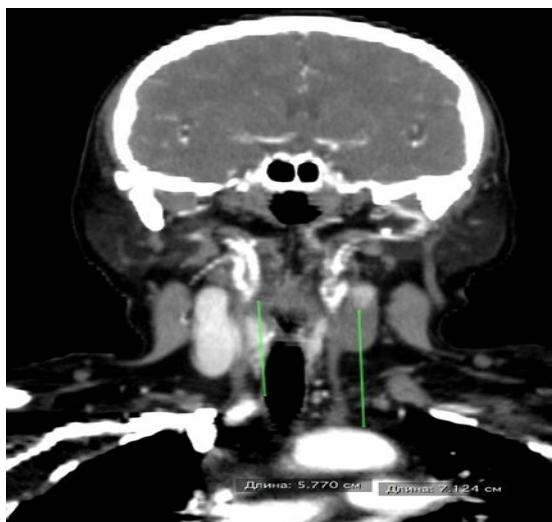


Рисунок 19 – Корональная проекция, протяженные участки облитерации обеих общих сонных артерий

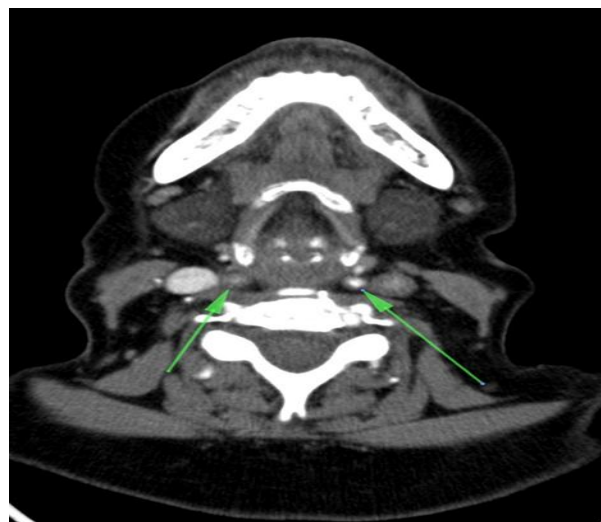


Рисунок 20 – Аксиальная проекция, сужены просветы общих сонных артерий, с выраженным циркулярным утолщением стенок

Выявление генетических маркеров тромбофилии позволяет персонализировано подходить к назначению терапии пациентам с высоким риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Учитывая гетерогенность полиморфизмов, возможно, будет установлена роль генетических маркеров тромбофилии не только при диагностике осложнений, но и в качестве потенциальных предикторов развития заболевания.

## Глава 5. СТРУКТУРА И ПРИЧИНЫ ПОЗДНЕГО УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ

### 5.1. Пилотная оценка информированности врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области об артериите Такаясу

В одномоментном пилотном исследовании проведено анонимное добровольное анкетирование 200 врачей: 50 терапевтов, 25 неврологов, 21 гастроэнтеролога, 18 ревматологов, 28 кардиологов, 45 педиатров, 13 нефрологов города Екатеринбурга и Свердловской области.

Общая характеристика врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций, принявших участие в анкетировании, представлена в Таблице 37.

Таблица 37 – Общая характеристика специалистов, принявших участие в анкетировании, n = 200, абс. значения, %

Специалисты	Пол (женщины / мужчины)	Me [LQ–UQ] возраста	Me [LQ–UQ] врачебного стажа	Me [LQ–UQ] количества пациентов в день
Терапевты (n = 50)	45 (90%) / 5 (10%)	34,5 [30–51]	10 [5–25]	22 [10–30]
Неврологи (n = 25)	19 (76%) / 6 (24%)	32 [30–38]	8 [10–15]	16 [10–20]
Гастроэнтерологи (n = 21)	21 (100%) / 0 (0%)	38 [26–64]	15 [2–40]	17 [8–40]
Ревматологи (n = 18)	14 (78%) / 4 (22%)	35 [34–53]	10 [8–23]	16 [15–20]
Кардиологи (n = 28)	21 (75%) / 7 (25%)	41 [31–55]	12,5 [9–23]	12,5 [10–19]
Педиатры (n = 45)	43 (95%) / 2 (5%)	26 [24–30]	2 [1–5]	30 [20–35]
Нефрологи (n = 13)	12 (92%) / 1 (8%)	30 [27–34]	4 [1–10]	14 [10–17]

Подавляющее число респондентов ответили, что пациенты с АТ никогда к ним не обращались. Среди них 37 терапевтов (74%), 19 неврологов (76%), 19 гастроэнтерологов (95%), 27 кардиологов (96%), 44 педиатра (98%), 7 ревматологов (39%) и 8 нефрологов (61,5%). При этом лишь 5 врачей (2,5%) консультировали более 5 пациентов с АТ в течение года.

Меньше всего правильных ответов было получено относительно следующих вопросов: какие артерии поражаются при АТ (44,5%), характерна ли

для АТ перемежающаяся хромота (44,5%), знание и использование специалистами критериев диагностики АТ (25,8%). Ревматологи статистически значимо чаще, чем врачи других специальностей, правильно отвечали на подавляющее число вопросов (Таблица 38).

Таблица 38 – Доли респондентов различных специальностей, правильно ответивших на вопросы анкеты, абс. значения, %

Вопрос	Общее число врачей (n = 200)	Специалисты, кроме ревматологов (n = 182)	Ревматологи (n = 18)	P	Chi-square
Какие артерии поражаются при АТ?	99 (49%)	81 (44,5%)	18 (100%)	0,001	20,180
В каком возрасте обычно возникает АТ?	131 (65%)	113 (62,1%)	18 (100%)	0,188	1,740
Кого чаще поражает АТ?	119 (59%)	102 (56%)	17 (94,4%)	0,002	10,023
Основные артерии – мишени АТ	109 (54%)	92 (50,5%)	17 (94,4%)	0,001	12,727
Характерна ли для АТ перемежающаяся хромота?	96 (48%)	81 (44,5%)	15 (83,3%)	0,002	9,894
Характерно ли при АТ ослабление пульса на плечевой артерии?	147 (73%)	129 (70,9%)	18 (100%)	0,008	7,132
Характерна ли при АТ разница АД на правой и левой руках более 10 мм рт. ст.?	141 (70%)	124 (68,1%)	17 (94,4%)	0,020	5,453
Характерен ли при АТ шум на подключичных артериях или брюшной аорте?	132 (66%)	114 (62,6%)	18 (100%)	0,002	10,190
Характерны ли при АТ изменения на ангиографии?	162 (81%)	144 (79,1%)	18 (100%)	0,032	4,640
Может ли при АТ наблюдаться артериальная гипертензия?	114 (57%)	98 (53,8%)	16 (88,9%)	0,005	8,207
Могут ли при АТ наблюдаться боли в животе?	143 (71%)	125 (68,8%)	18 (100%)	0,005	7,884
Могут ли при АТ наблюдаться головные боли, головокружения?	146 (73%)	128 (70,3%)	18 (100%)	0,007	7,316
Наиболее частые осложнения при АТ	139 (69%)	121 (66,4%)	18 (100%)	0,004	8,681
Используете ли Вы АСР 1990?	64 (32%)	47 (25,8%)	17 (94,4%)	< 0,001	35,445
Что является золотым стандартом верификации диагноза АТ?	78 (39%)	65 (35,7%)	13 (72,2%)	0,003	9,177
Проводите ли вы аускультацию артерий пациентам?	110 (55%)	94 (51,6%)	16 (88,9%)	0,003	9,178
Измеряете ли вы АД на обеих верхних конечностях пациентам?	121 (60%)	107 (58,8%)	14 (77,7%)	0,116	2,471

Среди 135 пациентов медиана длительности от первых симптомов до постановки диагноза составила: 3 [1–6] года. У 21 (15,5%) пациента диагноз был



установлен менее чем через полгода от начала первых симптомов, при этом лишь у двоих из 21 пациентов диагноз был установлен при первом обращении. У 114 (84,4%) пациентов диагноз был установлен более чем через полгода от начала появления первых симптомов.

С целью повышения информированности пациентов и врачей нами был разработан информационный портал [www.takayasu66.ru](http://www.takayasu66.ru). Разделы онлайн-портала включают: оценку осведомленности об артериите Такаясу с помощью авторского тест-опросника; обучающие фильмы с участием сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» о методах осмотра, аускультации и пальпации артерий; системные обзоры и клинические случаи об артериите Такаясу (Рисунок 21). На информационном портале имеется форма обратной связи, предназначенная для взаимодействия посетителей с модератором сайта.

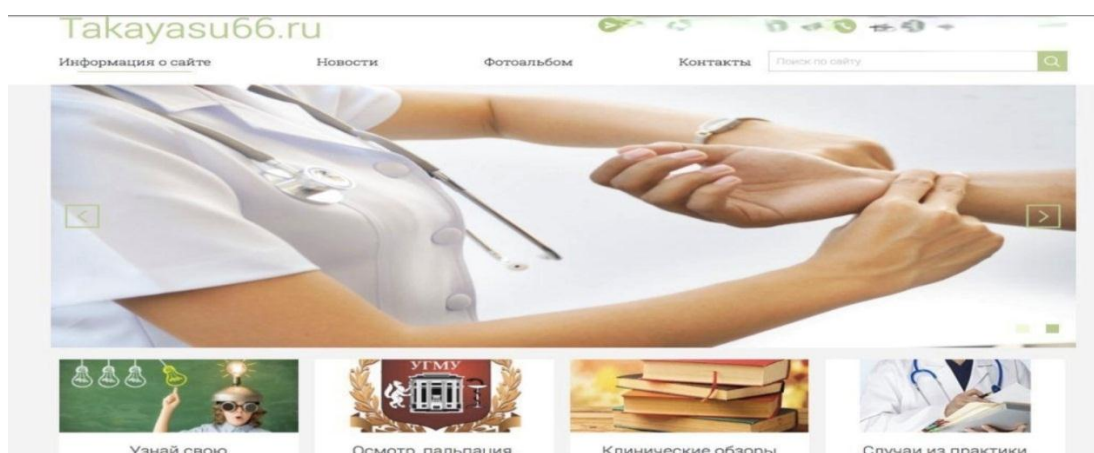


Рисунок 21 – Дизайн онлайн – портала [www.takayasu66.ru](http://www.takayasu66.ru)

Таким образом, выявлен недостаточный уровень информированности врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области об основных клинических проявлениях и критериях диагноза артериита Такаясу. Низкий уровень знаний по вопросам диагностики и лечения артериита Такаясу определяет необходимость совершенствования методик постдипломного образования, а также модернизации процесса постоянного обновления знаний медицинских работников путём повышения

информирования (создания программных обеспечений в виде приложений, онлайн-сайтов).

## Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Артериит Такаясу является редким заболеванием, которое изучают во всем мире в связи с высокой социальной и экономической значимостью, обусловленной серьезными осложнениями, приводящими к инвалидности и преждевременной смерти молодых людей.

В настоящем исследовании 97 из 135 пациентов – женщины (72%), в то время как в других странах соотношение мужчин и женщин с АТ колебалось от 1 : 2,4 до 1 : 8 в Израиле, до 6,9 : 1 в Мексике и 8 : 1 в Японии [115; 215].

Наиболее распространенными локализациями поражения артериального русла по данным исследования были подключичные (56,3%), сонные (54,8%) и почечные артерии (42,2%). Наиболее частым видом поражения являлся стеноз (86,6%). Наиболее частым типом АТ был I тип (41,5%). В исследуемой когорте, как и в других публикациях, отмечено крайне редкое вовлечение позвоночных, легочных, подвздошных артерий. Не Yantu и соавт. отметили, что у пациентов с АТ с поражением легочных артерий риск летального исхода был в семь раз выше, нежели у пациентов без вовлечения данных артерий [106].

Описана высокая частота поражения восходящей аорты и коронарных артерий у жителей Кореи [141].

Согласно данным исследователей Российской Федерации, поражение брахицефальных артерий зарегистрировано в 85% случаях, почечной артерии – в 23% случаях [27].

Наиболее частым типом поражения крупных сосудов во всех исследованиях, кроме сербского, был тип V, а тип III был отмечен как наиболее редкий [141; 186] (Таблица 39).

Выживаемость пациентов в представленной нами когорте схожа с данными предыдущих публикаций [186; 196]. Однако пятилетняя выживаемость в арабской популяции составила 50% [172].

Высокие показатели выживаемости при АТ можно объяснить молодым возрастом пациентов и характерным для данной патологии развитием коллатерального кровообращения [17].

Таблица 39 – Ангиографические характеристики АТ в различных регионах мира по классификации А. Nata и соавт. [105], %

	Китай [120]	Корея [141]	США [196]	Сербия [186]	Бразилия [71]
Тип I	22,1	11,1	20	50	11,9
Тип IIa	3,9	8,6	6	19	6
Тип IIb	3,9	14,1	7	0	1
Тип III	2,9	4,0	5	0	9
Тип IV	6,3	7,6	5	0	27
Тип V	60,8	54,5	57	31	18

По данным многофакторного анализа неблагоприятное влияние на выживаемость в исследуемой когорте оказывали: мужской пол ( $p = 0,013$ ), наличие сердечно-сосудистых событий ( $p = 0,001$ ), длительность в течение четырёх лет и более от момента дебюта симптомов до установления заболевания ( $p = 0,002$ ). Примечательно, но такие значимые факторы, как артериальная гипертензия, ретинопатия, многососудистое поражение артерий значимого влияния на прогноз не имели.

Пол является одним из важных детерминант в прогнозе некоторых ревматических заболеваний. У пациентов с системной красной волчанкой мужской пол ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [206], а при ревматоидном артрите женский пол связан с более высокими показателями клинической активности и прогрессирования заболевания [113]. S. Kobayashi и соавт. сообщили о значительной распространенности аортальной регургитации у женщин с АТ [132]. В. К. Sharma и соавт. зафиксировали более высокий уровень реноваскулярной гипертензии у мужчин с АТ по сравнению с женщинами [200]. Е. А. Шубникова и соавт. определили мужской пол фактором развития сосудистых катастроф в бассейне церебральных и коронарных артерий у пациентов с АТ [41]. В исследовании А. Mont'Alverne и соавт. мужской пол был ассоциирован с риском развития аневризм восходящего отдела аорты [168]. Мужской пол также ассоциирован с задержкой верификации диагноза АТ [214].

Длительный срок от начала первых симптомов до начала терапии является неблагоприятным прогностическим фактором практически для всех заболеваний внутренних органов. В последнее десятилетие XX века в Российской Федерации диагноз АТ ставился в среднем через пять лет после появления первых симптомов – как правило, уже на этапе необратимых изменений артерий, ассоциированных с высоким риском развития сосудистых осложнений [1; 27]. В исследуемой когорте поздний срок установления диагноза определен как неблагоприятный фактор летального исхода ( $p = 0,002$ ). Поздний срок постановки диагноза и поражение нисходящей грудной аорты были ассоциированы с более частой имплантацией стентов ( $p < 0,05$ ) у детей с АТ [85]. J. Wan и соавт. продемонстрировали ассоциацию между увеличением времени от начала симптомов заболевания до подтверждения диагноза с возрастанием риска кардиоваскулярных событий, что подтверждает важность ранней диагностики АТ для своевременного начала терапии [222].

Наличие сердечно-сосудистых событий ( $p < 0,001$ ) в исследуемой когорте, негативно влияло на выживаемость пациентов из данной когорты. Для артериита Такаясу характерен высокий риск сосудистых событий, особенно тромботических [46], которые превалируют в структуре летальности как в рамках исследуемой когорты, так и в других исследований [142, 163; 181].

Преобладание мужчин среди случаев АТ, закончившихся летально, подтверждает гипотезу о том, что мужской пол является независимым фактором риска сосудистых событий. В исследовании V. Zimba и соавт. у всех женщин прижизненно был установлен верный диагноз АТ, и лишь у 60% (33 из 52 случаев) мужчин только на аутопсии [233].

Высокая распространенность атеросклероза у пациентов с АТ в исследуемой когорте (95,4% случаев) – молодых людей, зачастую без традиционных факторов риска, подкрепляет «воспалительную» теорию атеросклероза [51; 177; 198]. Однако по данным Л. А. Стрижакова при морфологическом исследовании атеросклеротическое поражение артерий при АТ отмечалось в 2,5 раза реже, чем при других системных васкулитах (узелковый

периартериит [УП], эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз с полиангиитом [ГПА]) [33].

Дифференциальная диагностика поражения артерий при атеросклерозе и системном васкулите представляется довольно сложной задачей. Атеросклероз рассматривают как разновидность хронического воспаления в сосудистой стенке. Атеросклеротические бляшки поглощают большое количество гадолиния при проведении МРТ и 8F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) при ПЭТ-КТ, что приводит к дальнейшим диагностическим прениям [213]. При дифференциальной диагностике этих двух процессов следует учитывать следующее [87; 198; 205]:

1. Атеросклеротические поражения, как правило, локализуются в местах бифуркации и в устье артерий, в то время как при АТ поражаются проксимальные участки артерий.

2. Атеросклероз является основным фактором риска образования аневризм брюшной аорты, в то время как при АТ может наблюдаться аневризматическое поражение как грудной, так и брюшной аорты.

3. При атеросклерозе менее характерно поражение артерий верхних конечностей.

4. Кальцификация коронарных артерий наиболее характерна для атеросклероза, нежели для АТ.

5. Для атеросклеротического процесса, в отличие от АТ, характерно локальное и неоднородное утолщение стенок артерий.

6. При визуализации с помощью ПЭТ-КТ атеросклеротические поражения аорты обычно определяются как локализованные «горячие точки», в то время как сосудистые поражения при АТ могут рассматриваться как «линейные и гладкие».

Основным морфологическим признаком отличия артериита Такаясу и атеросклеротического поражения артерий является то, что при артериите Такаясу характерные изменения затрагивают как интиму, так и медию с адвентицией [177]. При артериите Такаясу воспалительный процесс начинается с адвентиции и средней оболочке (прежде всего, в области *vasa vasorum*) аорты [219].

В литературе варианты поражения внутренних органов при артериите Такаясу изучены недостаточно как на материалах вскрытий, так и прижизненно. По данным аутопсий В. К. Sharma и соавт., в структуре поражения сердца превалировала гипертрофия левого желудочка (у 9 из 10 пациентов), а поражение почек представлено в виде нефросклероза вследствие артериальной гипертензии [199]. По данным Л. А. Стрижакова поражение сердца при АГ обусловлено иммунным воспалением, тогда как при узелковом периартериите (УП) и гранулематозе с полиангиитом (ГПА) – АГ и атеросклерозом [33]. По данным М. Hotchi поражение сердца, головного мозга и почек и АГ также обусловлено иммунным поражением артерий по данным морфологического исследования [111]. По данным анализа протоколов аутопсий настоящего исследования ни у одного из пациентов не было выявлено на ранней стадии поражения артерий. Это может быть связано как с поздней верификацией диагноза и несвоевременным началом терапии, так и с тем, что пациенты, имеющие финальную стадию поражения артерий, больше подвержены неблагоприятному исходу заболевания и развитию осложнений.

В условиях несвоевременной диагностики воспалительное повреждение сосудистой стенки аорты и ее ветвей может усугубляться неконтролируемой АГ в сочетании с атеросклеротическими изменениями. Нарушение структуры и функции эндотелия и ремоделирование медики способствуют развитию тромботических осложнений. Вопрос возникновения венозных и артериальных тромбозов у пациентов с васкулитами крупных сосудов до настоящего времени малоизучен. В последние годы большое внимание стало уделяться влиянию полиморфизмов генов тромбофилии на развитие тромботических осложнений при различных нозологиях.

В данном исследовании показана высокая вероятность возникновения артериита Такаясу в зависимости от носительства полиморфизма генов: ITGA2(СТ/ТТ), PAI-1 (5G4G/4G4G), наличия двух мутаций. Наличие полиморфизма PAI-1 (5G4G/4G4G) увеличивает шансы возникновения артериита Такаясу в 2,6 раза (95%-й ДИ 1,96–6,94); ITGA2 (СТ/ТТ) увеличивает шансы

возникновения артериита Такаясу в 3 раза (95%-й ДИ 1,32–6,83); сочетание двух полиморфизмов – в 3,6 раза (95%-й ДИ 1,53–8,56). Результаты данного исследования дают дополнительный аргумент в пользу генетических предикторов возникновения заболевания. В настоящее время изучаются данные о гетерогенности того или иного полиморфизма. К примеру, полиморфизм PAI-1 (4G5G) традиционно выступает в качестве ингибитора фибринолиза [145]. При участии PAI-1 возможна активация проформ ферментов системы матриксных металлопротеиназ [69]; ингибция процессов клеточной миграции и фагоцитоза; пролиферация интимы артерий, что играет важную роль в иммунопатологических процессах [78; 119]. В последнее время полиморфизм PAI-1 также связывают с активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [155]. Ингибирование ангиотензина II способствует снижению реализации эффектов PAI-1 [53]. Статины уменьшают агрегацию тромбоцитов, ингибируют тканевой фактор и экспрессию PAI-1 [60]. В данном исследовании у пациентов с АТ с наличием сосудистых событий отмечалось носительство полиморфизма гена PAI-I в 8,4 раза чаще, чем у пациентов с АТ без сосудистых событий, не достигая статистической значимости, вероятно, из-за ограниченного размера обследованной группы.

Получены доказательства того, что полиморфизм гена тромбоцитарного гликопротеина (ITGB3) обуславливает развитие резистентности к антиагрегантному действию аспирина [227]. Кроме того, у пациентов с АТ статистически чаще наблюдались полиморфизмы одновременно 4 и более генов ( $p = 0,024$ ; ОШ = 2,573; ДИ = 1,112–5,955) по сравнению с группой контроля, тогда как в педиатрии ранние эпизоды тромбозов ассоциируются с полиморфизмами двух и более генов гемокоагуляции [136]. В последние годы характеристику современной медицины принято давать, используя концепцию «4 П»: предиктивная, персонализированная, превентивная, партисипативная [88]. Выявление генетических маркеров тромбофилии позволяет персонализировано подходить к назначению терапии пациентам с высоким риском тромбозов и тромбозов. Учитывая гетерогенность полиморфизмов,



возможно, будет установлена роль генетических маркеров тромбофилии не только при диагностике осложнений, но и в качестве потенциальных предикторов развития заболевания.

Среди 135 пациентов медиана длительности от первых симптомов до постановки диагноза составила: 3 [1–6] года. У 21 (15,5%) пациента диагноз был установлен менее чем через полгода от начала первых симптомов, при этом лишь у двоих из 21 пациентов диагноз был установлен при первом обращении. У 114 (84,4%) пациентов диагноз был установлен более чем через полгода от начала появления первых симптомов. По данным Г. Г. Арабидзе и соавт. за период с 1957 по 1967 гг. ошибочные диагнозы при верификации артериита Такаясу достигали до 100% [2]. До 1990 г. диагноз заболевания верифицировали на основании данных врачебного осмотра (пальпации, аускультации артерий, измерения артериального давления на верхних и нижних конечностях), лабораторных показателей, данных биоптатов, полученных во время реконструктивных оперативных вмешательств и результатов аутопсии [2]. По данным нашего исследования, троим (13,6%) из 22 умерших пациентов диагноз был установлен посмертно. V. Zimba и соавт. отмечают, что в 55% случаев аутопсий пациентов с АТ прижизненно был установлен неверный диагноз, а 42,4% от структуры неверных прижизненных диагнозов приходилось на атеросклероз [233]. То есть распространенность АТ в популяции может быть выше, чем принято считать. Вероятно, при рутинных патологоанатомических исследованиях ни аорта, ни магистральные артерии зачастую не подвергаются патоморфологическому исследованию.

При проведении добровольного анкетирования 200 врачей первичной и специализированной медико-санитарной помощи города Екатеринбурга и Свердловской Области об артериите Такаясу, меньше всего правильных ответов было получено относительно следующих вопросов: какие артерии поражаются при АТ (44,5%), характерна ли для АТ перемежающаяся хромота (44,5%), знание и использование специалистами критериев диагностики АТ (25,8%). Ревматологи статистически значимо чаще, чем врачи других специальностей, правильно отвечали на подавляющее число вопросов. Полученные нами результаты

свидетельствуют о недостаточном уровне знаний врачей различных специальностей об АТ. Несмотря на высокие значения в ответах на некоторые вопросы, знания опрошенных нами специалистов не носят системного характера. Возможно, это обусловлено ведением больных с АТ преимущественно ревматологами и низкой настороженностью к обсуждаемой патологии врачей других специальностей. В то же время именно участковые терапевты и другие специалисты амбулаторного звена могут впервые столкнуться с проявлениями АТ, являющимися основанием для направления больного на консультацию ревматолога. Нельзя исключить, что значительная часть респондентов, ответивших, что не встречали АТ в своей практике, в действительности просто не распознали клинические проявления обсуждаемого заболевания у части своих пациентов.

Общемедицинское и социальное значение АТ в настоящее время может быть недооценено. В настоящее время, при наличии лабораторных и инструментальных методик диагностики, практикующие врачи часто недооценивают важность классических методов пропедевтики при осмотре больных.

Для повышения уровня знаний о системных васкулитах, с которыми на практике могут столкнуться врачи как амбулаторной службы, так и стационаров различного профиля, необходима разработка образовательных программ и ресурсов для непрерывного профессионального образования врачей с акцентом на редкие патологии в целом и АТ в частности. Разработанный информационный портал [www.takayasub6.ru](http://www.takayasub6.ru) позволит повысить информированность пациентов и врачей первичной и специализированной медико-санитарной помощи о методах диагностики и лечения артериита Такаясу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ВЫВОДЫ

1. Факторами неблагоприятного прогноза выживаемости при АТ определены: мужской пол ( $p = 0,013$ ), наличие сердечно-сосудистых событий ( $p = 0,001$ ), длительность в течение четырёх лет и более от момента дебюта симптомов до установления заболевания ( $p = 0,002$ ). Наиболее частыми причинами смерти являются сердечно-сосудистые события – 75,8% случаев.

2. Сочетанное поражение артерий определяет морфологические изменения внутренних органов при АТ: сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка (82,3%), постинфарктный кардиосклероз (35,2%)), почек (ангиогенный нефросклероз (83,3%)), головного мозга (инфаркт головного мозга (75%)).

4. Протромботические полиморфизмы генов тромбофилии и их сочетания значимо чаще регистрируются у пациентов с АТ, по сравнению с группой контроля. Носительство полиморфизмов генов ITGA2(СТ/ТТ), PAI-1 (5G4G/4G4G) не является значимым для прогноза развития сосудистых событий в группе больных АТ.

5. Выявлен недостаточный уровень информированности практикующих врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области об основных клинических проявлениях и критериях диагноза артериита Такаясу.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Высокая частота распространенности атеросклеротического поражения артерий у больных с АТ свидетельствует о необходимости проведения ранней диагностики и своевременной коррекции атерогенных нарушений.

2. Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов генов тромбофилии в совокупности с общепринятыми методами исследования, может быть использовано при диагностике артериита Такаясу.

3. Учитывая высокую частоту органных поражений, при обследовании пациентов с АТ показано тщательное изучение состояния внутренних органов и систем.

4. Особенности клинических проявлений и принципов диагностики системных васкулитов должны являться обязательным компонентом образовательных программ врачей различных специальностей.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТ – артериит Такаясу

ГПА – гранулематоз с полиангиитом

ГК – глюкокортикоиды

ГКА – гигантоклеточный артериит

ГТ – генетические тромбофилии

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественное новообразование

КТ – компьютерная томография

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ОШ – отношение шансов

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

РФ – Российская Федерация

СВ – системные васкулиты

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРП – С-реактивный протеин

ССС – сердечно-сосудистые события

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УП – узелковый периартериит

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ACR – American college of rheumatology  
ANCA – Antineutrophil Cytoplasmic Antibody  
ARHP – Association of Rheumatology Health Professionals  
BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score  
DEI-TAK – Disease Extent Index-Takayasu  
F2 – coagulation factor II gene  
F5 – coagulation factor V gene  
F7 – coagulation factor V II  
F13 – coagulation factor XIII gene  
FGB – fibrinogen gene  
EULAR – European League Against Rheumatism  
HLA – Human Leukocyte Antigens  
HUVEC – Human umbilical vein endothelial cells  
ITAS-2010 – Indian Takayasu Clinical Activity Score  
ITGA2 – platelet alpha subunit of transmembrane receptor for collagens and related proteins  
ITGB3 – platelet glycoprotein gene  
LQ – lower quartile  
MACE – major adverse cardiac events  
Me – mediane  
MICA – MHC class I polypeptide-related sequence A  
NK – natural killer cells  
NIH – National Institutes of Health  
PAI-I – plasminogen activator inhibitor-1 gene  
PRINTO – Paediatric Rheumatology International Trials Organization  
PReS – Paediatric Rheumatology European Society  
RANTES – Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted

ROC – receiver operating characteristic

Th1 – T helper 1

UQ – upper quartile

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александров, А. С. О многообразии клинических проявлений болезни Такаясу / А. С. Александров, А. А. Редников, А. А. Доманин, С. А. Александров // Верневожский медицинский журнал. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 9–14.
2. Арабидзе, Г. Г. Клинические аспекты болезни Такаясу (215 наблюдений) / Г. Г. Арабидзе, С. П. Абугова, Л. С. Матвеев [и др.] // Терапевтический архив. – 1980. – № 5. – С. 124–129.
3. Арройо, Р. А. Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра: узелковый полиартериит, облитерирующий тромбангиит и первичный ангиит центральной нервной системы / Р. А. Арройо // Секреты ревматологии / под ред. Стерлинга Дж. Уэста ; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 32–240.
4. Бабадаева, Н. М. Венозные тромбозы – факторы риска, стратегия ведения / Н. М. Бабадаева, Н. А. Шостак, А. И. Кириенко. – DOI 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48 // Клиницист. – 2007. – № 2. – С. 35–43.
5. Баранов, В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов. – СПб. : Издательство Н-Л, 2009. – 528 с.
6. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – 2-е изд., доп. – М. : Нью диамед, 2001. – 296 с.
7. Бевзенко, Т. Б. Поражение почек при артериите Такаясу / Т. Б. Бевзенко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 80, № 4. – С. 17–21.
8. Бекетова, Т. В. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы / Т. В. Бекетова, Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-536-548 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 5. – С. 536–548.
9. Бекетова, Т. В. Синдром Когана – новая нозология в современной классификации системных васкулитов. Клиническое наблюдение и обзор литературы / Т. В. Бекетова. – DOI 10.14412/1995-4484-2016-463-468 // Научно-



практическая ревматология. – 2016. – № 4. – С. 463–468.

10. Бокерия, Л. А. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий / Л. А. Бокерия, А. В. Покровский, Г. Ю. Сокуренок [и др.]. – М., 2013. – 72 с.

11. Васильев, С. А. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов, А. Н. Смирнов [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2013. – № 17. – С. 896–901.

12. Гиппократ: этика и общая медицина. – М. : Мир книги, 2007. – 336 с.

13. Голосовская, М. А. Неспецифический аортоартериит (патологическая анатомия) / М. А. Голосовская // Архив патологии. – 1972. – № 1. – С. 40–44.

14. Гусина, А. А. Генетический полиморфизм гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов как фактор риска тромбообразования / А. А. Гусина // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 3. – С. 17–24.

15. Демин, Г. С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу / Г. С. Демин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 4. – С. 74–86.

16. Капустин, С. И. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза / С. И. Капустин, В. М. Шмелева, А. М. Паншина [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2004. – Т. 11, № 3. – С. 10–15.

17. Макацария, А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике (клинические, молекулярные и генетические аспекты) : монография / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М. : Russo, 2001. – 703 с.

18. Мельник, М. В. К вопросу ранней диагностики артериита Такаясу (описание клинического случая) / М. В. Мельник, А. М. Шилов, Б. В. Уваровская [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 6. – С. 52–55.

19. Момот, А. П. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии : методическое пособие для врачей / А. П. Момот. – Барнаул : Краевой справочно-информационный фармацевтический центр, 2009. – 58 с.

20. Насонов, Е. Л. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль : Верхняя

Волга, 1999.- С. 388-414.

21. Насонов, Е. Л. Ревматология: национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 539–567. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

22. Новиков, П. И. Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы / П. И. Новиков, И. О. Смитиенко, В. М. Соколова, С. В. Моисеев – DOI 10.14412/1995-4484-2018-333-338 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 3. – С. 333–338.

23. Оттева, Э. Н. Современный взгляд на болезнь Хортона: анализ случаев в Хабаровском крае / Э. Н. Оттева, Т. Ю. Кочерова – DOI 10.14412/1995-4484-2011-1459 // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 49 (5). – С. 38– 45.

24. Пизова, Н. В. Острые нарушения мозгового кровообращения при системных ревматических заболеваниях/ Н. В. Пизова, Н. Н. Спиринов – DOI 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 56, № 3. – С. 333–338.

25. Повзун, П. А. Продуктивное воспаление : руководство для врачей / П. А. Повзун. – СПб. : Спец.Лит, 2018. – 359 с.

26. Покровский, А. В. Вопросы диагностики и тактики лечения пациентов с неспецифическим аортоартериитом / А. В. Покровский, А. Е. Зотиков, В. А. Кульбак, Е. А. Бурцева // Вестник РАМН. – 2010. – № 10. – С. 9–19.

27. Покровский, А. В. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) / А. В. Покровский, А. Е. Зотиков, В. И. Юдин. – М. : ИРИСЪ, 2002. – 224 с.

28. Роач, Е. С. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых/ Е. С. Роач, Дж. Биллер // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 260. – С. 7–23.

29. Смитиенко, И. О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу : автореф. дис ...канд. мед. наук : 14.01.04 / Смитиенко Илья Олегович. – Москва, 2010. – 22 с.

30. Смитиенко, И. О. Методы визуализации сосудистого воспаления при

артериите Такаясу / И. О. Смитиенко, Е. В. Атясова, П. И. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 7. – С. 442–445.

31. Смитиенко, И. О. Особенности поражения сердца у больных артериитом Такаясу / И. О. Смитиенко, О. Г. Кривошеев, Л. А. Стрижаков, Е. Н. Семенова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 6. – С. 348–349.

32. Секреты ревматологии / под ред. С. Дж. Уэста. – М. : БИНОМ, 1999.

33. Стрижаков, Л. А. Поражение сердца при системных васкулитах: клинические варианты, значение факторов риска атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых осложнений и возможности неинвазивных методов диагностики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 // Стрижаков Леонид Александрович. – Москва, 2013. – 48 с.

34. Сугралиев, А. Б. Ревматические проявления болезни Такаясу / А. Б. Сугралиев, Е. Л. Насонов, Г. Г. Арабидзе, Г. Ю. Домба // Клиническая медицина. – 2002. – № 5. – С. 102–103.

35. Чихладзе, Н. М. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при неспецифическом аортоартериите / Н. М. Чихладзе, О. А. Симакова, И. Е. Чазова – DOI 10.26442/SG28828 // Системные гипертензии. – 2008. – № 4. – С. 22–24.

36. Шальга, И. Ф. Болезнь Такаясу / И. Ф. Шальга, Т. В. Козловская, Л. А. Мартемьянова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4. – С. 135–139.

37. Шардина, Л. А. Патогенетический вклад атерогенных дислипидемий и дисбаланса половых гормонов в развитие сердечно-сосудистых осложнений при некоторых ревматических заболеваниях у женщин : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.39 / Шардина Любовь Андреевна. – Ярославль, 2001. – 42 с.

38. Шилкина, Н. П. Диагностика и лечение поражений нервной системы при ревматических заболеваниях / Н. П. Шилкина, Н. Н. Спирин, И. В. Дряженкова // Лечащий врач. – 2009. – № 4. – С. 26–29.

39. Шмурун, Р. И. О логике врачебного мышления, построении диагноза и ошибках диагностики / Р. И. Шмурун // Врач. – 1993. – № 11. – С. 41–45.

40. Шостак, Н. А. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении / Н. А. Шостак, А. А. Клименко. – DOI 10.17650/1818-8338-2015-9-2-8-12 // Клиницист. – 2015. – № 2. – С. 8–12.
41. Шубникова, Е. А. Неспецифический аortoартериит у мужчин и женщин: возрастно-половые особенности кардиоваскулярных осложнений : автореф. дис ... канд. мед. наук : 14.00.39 / Шубникова Екатерина Александровна. – Ярославль, 2002. – 23 с.
42. Яковенко, Л. В. Динамика иммунных нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных неспецифическим аortoартериитом в зависимости от проводимой терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Яковенко Лариса Викторовна. – Курск, 2008. – 22 с.
43. Abularrage, C. Quality of life of patients with Takayasu's arteritis / C. Abularrage, M. Slidell, A. Sidawy [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvs.2007.09.044 // J. Vasc Surg. – 2007. – № 1 (47). – P. 131–136.
44. ACR and EULAR present drafts of new classification criteria for large-vessel vasculitis [press release]. – Chicago : American College of Rheumatology, 2018. – P. 23.
45. Akazawa, H. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis / H. Akazawa, U. Ikeda, K. Yamamoto [et al.] – PMID: 8725710 // Thromb. Haemost. – 1996. – № 5 (75). – P. 712–716.
46. Alibaz-Oner, F. Assessment of the frequency of cardiovascular risk factors in patients with Takayasu's arteritis / F. Alibaz-Oner, M. J. Koster, A. U. Unal [et al.] – DOI 10.1093/rheumatology/kex300 // Rheumatology (Oxford). – 2017. – № 11 (56). – P. 1939–1944.
47. Alokaily, F. L. Takayasu's arteritis and liver transplantation: Association and implications/ F. L. Alokaily, K. Bzeizi, R. Al-Nori [et al.] – DOI 10.4103/1319-3767.166201 // Saudi J. Gastroenterol. – 2015. – № 5 (21). – P. 337–340.
48. Aoussar, A. Pyoderma gangrenosum revealing Takayasu's arteritis / A. Aoussar, N. Ismaïli, L. Berbich [et al.]. – DOI 10.1016/s0151-9638(07)91510-0 // Ann. Dermatol. Venereol. – 2007. – № 1 (134). – P. 264–267.

49. Arend, W. P. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis / W. P. Arend, B. A. Michel, D.A. Bloch [et al.] – DOI 10.1002/art.1780330811 // *Arthritis Rheum.* – 1990. – № 3 (8). – P. 1129–1134.
50. Arnaud, J. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update / J. Arnaud, J. Haroche, A. Mathian [et al.] – DOI 10.1016/j.autrev.2011.08.001 // *Autoimmunity Reviews.* – 2011. – № 1 (11). – P. 61–67.
51. Aronow, H. D. Parsing atherosclerosis: the unnatural history of peripheral artery disease / H. D. Aronov. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022971 // *Circulation.* – 2016. – № 6 (134). – P. 438–440.
52. Aydin, S. Z Assessment of disease activity and progression in Takayasu arteritis with disease extent index-Takayasu / S. Z. Aydin, N. Yilmaz, S. Akar [et al.] – DOI 10.1093/rheumatology/keq171 // *Rheumatology.* – 2010. – № 49 (10). – P. 1889–1893.
53. Baluta, M. M. PAI-1 inhibition – another therapeutic option for cardiovascular protection / M. M. Baluta, M. M. Vintila. – PMID: 28275409 // *Maedica (Buchar).* – 2015. – № 2 (10). – P. 147–152.
54. Bandyopadhyay, D. Takayasu's arteritis erythematosus: a rare association / D. Bandyopadhyay, V. Ganesan, D. Bhar // *Case Reports in Rheumatology.* – 2015. – № 3. – P. 93–96.
55. Barra, L. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis / L. Barra, G. Yang, C. Pagnoux ; Canadian Vasculitis Network (CanVasc). – DOI 10.1016/j.autrev.2018.01.019. – PMID: 29729444. // *Autoimmun. Rev.* – 2018. – № 7 (17). – P. 683–693.
56. Beer, J. H. Genetics of platelet receptor single-nucleotide polymorphism: clinical implications in thrombosis / J. H. Beer, S. Pederiva, L. Pontiggia. – PMID: 11209974 // *J. Neural. Transm.* – 2000. – № 107. – P. 266–272.
57. Bierge-Mascorro, J. Takayasu arteritis secondary to Epstein-Barr infection: a case report / J. Bierge-Mascorro, A. Márquez-Toledo // *Rev. Mex. Pediatr.* – 2015. – № 6 (82). – P. 204–206.
58. Brashear, A. Takayasu's arteritis and multiple sclerosis / A. Brashear //

J. Neuroimag. – 1992. – № 2. – P. 36–38.

59. Burgers, L. E. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives / L. E. Burgers, K. Raza [et al.]. – DOI 10.1136/rmdopen-2018-000870. – PMID: 31168406 // RMD Open. – 2019 Apr 3. – № 1 (5).

60. Butel, N. Takayasu arteritis and ocular manifestations: about seven cases ARVO / N. Butel // Annual Meeting. Abstract. – 2014. – № 13 (55). – P. 675.

61. Cappelletti, R. M. Statins therapy: effects on plasma fibrinogen levels and fibrinolysis / R. M. Cappelletti. – DOI 10.4172/2161-0509.1000S6-001 // J. Nutrition. Disorder Ther. – 2011. – № 6. – P. 1–23.

62. Catto, A. J. Factor 13 Val 34 Leu: a novel association with primary intracerebral hemorrhage / A. J. Catto, H.P. Kohler, S. Bannan [et al.] // Stroke. – 1998. – № 4 (29). – P. 813–816.

63. Cavalli, G. Prevalence of Takayasu arteritis in young women with acute ischemic heart disease / G. Cavalli, A. Tomelleri, D. Di Napoli [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2017.10.067. – PMID: 29249430 // Int. J. Cardiol. – 2018. – № 1 (252). – P. 21–23.

64. Cavalli, G. Takayasu arteritis presenting as renovascular hypertension / G. Cavalli, C. Tortorici, L. Bono [et al.]. – DOI 10.4103/1319-2442.109615 // J. Kidney Dis. Transplant. – 2013. – № 2 (24). – P. 384–386.

65. Cavatorta, F. IgA-associated with Takayasu arteritis: report of a case and review of the literature / F. Cavatorta, S. Campisi, E. Trabassi [et al.]. – DOI 10.1159/000168824. – PMID: 7733155 // Am. J. Nephrol. – 1995. – № 15. – P. 165–167.

66. Chabernaude, J. L. Platelet transfusions in neonatology / J. L. Chabernaude, T. Lacaze, V. Zupan [et al.]. – DOI 10.1016/s1246-7820(05)80018-7. – PMID: 7728265 // Transfus. Clin. Biol. – 1995. – № 1 (2). – P. 17–25.

67. Chen, X. C. A meta-analysis of beta-fibrinogen gene-455G/A polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese cerebral infarction patients / X. C. Chen, M. T. Xu, W. Zhou [et al.]. – PMID: 18188987 // Biomed. Environ Sci. – 2007. – № 5 (20). – P. 366–372.

68. Chen, Z. The renal artery is involved in Chinese Takayasu's arteritis patients / Z. Chen, J Li, Y. Yang [et al.] – DOI 10.1016/j.kint.2017.06.027. – PMID: 28863945 // *Kidney Int.* – 2018. – № 93. – P. 245–251.
69. Cho, S. H. Plasminogen activator inhibitor-1 in the pathogenesis of asthma / S. H. Cho // *Exp. Biol. Med.* – 2004. – № 2 (229). – P. 138–146.
70. Chung S, A. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / S. A. Chung, C. A. Langford, M. Maz [et al.]. – DOI 10.1002/art.41773. – PMID: 34235894 // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – № 8 (73). – P. 1366–1383.
71. Clemente, G. Brazilian multicenter study of 71 patients with juvenile-onset Takayasu's arteritis: clinical and angiographic features / G. Clemente, M. O. Hilário, C. Len [et al.]. – DOI 10.1016/j.rbre.2016.01.004. – PMID: 27267528 // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2016. – № 2 (56). – P. 145–151.
72. Cohen, M. J. Large vessel (Takayasu's) arteritis in a patient with myelodysplastic syndrome: is there a common pathogenesis? / M. J. Cohen, A. Shyman, M. Klein [et al.]. – DOI 10.3816/CLML.2011.n.008. – PMID: 21454192 // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2011. – № 1 (11). – P. 60–63.
73. Colman, R. W. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice / R. W. Colman // Philadelphia. – 2006. – P. 1827.
74. Comarmond, C. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature / C. Comarmond, E. Plaisier, K. Dahan [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2011.11.025. – PMID: 22155781 // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – № 9 (11). – P. 678–684.
75. Comarmond, C. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis. A Multicenter Study of 318 Patients / C. Comarmond, L. Blard, M. Lambert [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094 // *Circulation.* – 2017. – № 136. – P. 1114–1122.
76. Couture, P. Cerebrovascular events in Takayasu arteritis: a multicenter case-controlled study / P. Couture, T. Chazal, C. Rosso [et al.] – DOI 10.1007/s00415-

018-8744-8. –PMID: 29392458 // J. Neurol. – 2018. – № 4 (265). – P. 757–763.

77. Cush, J. Early rheumatoid arthritis is there a window of opportunity? / J. Cush. – PMID: 17985417 // J. Rheumatol Suppl. – 2007. – № 80. – P. 1–7.

78. Czekay, R. P. PAI-I: an integrator of cell signaling and migration / R. P. Czekay, C. E. Wilkins-Port, S. P. Higgins [et al.]. – DOI 10.1155/2011/562481. – PMID: 21837240 // Int. J. Cell. Biol. – 2011. – № 7. – P. 481–562.

79. De Caridi, G. Concomitant aortic leiomyosarcoma and takayasu arteritis in a 55-year-old male patient / G. De Caridi, L. Butrico, R. Grande [et al.]. – DOI 10.1016/j.avsg.2014.06.068. – PMID: 25017783 // Ann. Vasc. Surg. – 2014. – № 8 (288). – P. 1931–1936.

80. De Pablo, P. L. Kidney involvement in Takayasu arteritis / P. L. De Pablo, R. García-Torres, N. Uribe [et al.] – PMID: 17428356 // Clin. Exp. Rheumatol. – 2007. – № 25 (44). – P. 10–14.

81. De Silva, T. F. L. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels / T. F. L. De Silva, M. Levy-Neto, E. Balsa [et al.] – DOI 10.3899/jrheum.130162. – PMID: 24037555 // J. Rheumatol. – 2013. – № 11 (40). – P. 1897–1904.

82. De Souza, A. W. S. Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu arteritis: an observational study / A. W. S. De Souza, M. D. da Silva, L. S. G. Machado [et al.]. – DOI 10.3109/03009742.2011.633553. – PMID: 22400913 // Scand. J. Rheumatol. – 2012. – № 41. – P. 227–230.

83. Dejaco, C. Eular recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice / C. Dejaco, S. Ramino, C. Duftner [et al.] – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-212649. – PMID: 29358285 // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – № 77. – P. 636–643.

84. Desbois, A. C. Aortic inflammatory lesions in Behçet's disease / A. C. Desbois, B. Wechsler, P. Cacoub [et al.] – DOI 10.1016/j.revmed.2015.10.351. – PMID: 26611428 // Rev. Med. Interne. – 2016. – № 4 (37). – P. 230–238.

85. Fan, L. Clinical scenario and long-term outcome of childhood Takayasu arteritis undergoing 121 endovascular interventions: A large cohort over a fifteen-year



period. *Arthritis Care Res (Hoboken)* / L. Fan, L. Yang, D. Wei [et al.]. – DOI 10.1002/acr.24387. – PMID: 32702156. // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2021. – № 11 (73). – P. 1678–1679.

86. Farah, E. Pseudo-Takayasu in behcet's disease / E. Farah, K. Bitar, S. Aboujaoude [et al.]. – PMID: 11268572 // *J. Med. Liban.* – 2000. – № 3 (48). – P. 164–167.

87. Filer, A. Takayasu arteritis and atherosclerosis: illustrating the consequences of endothelial damage / A. Filer, D. Nicholls, R. Corston [et al.]. – PMID: 11764230 // *J. Rheumatol.* – 2001. – № 28. – P. 2752–2753.

88. Flores, M. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society / M. Flores, G. Glusman, K. Brogaard [et al.]. – DOI 10.2217/pme.13.57. – PMID: 25342952 // *Per. Med.* – 2013. – № 6 (10). – P. 565–576.

89. Francès, C. L. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases / C. L. Francès, S. Boisnic, O. Blétry [et al.]. – DOI 10.1159/000247820. – PMID: 1981565. // *Dermatologica.* – 1990. – № 4 (181). – P. 266–272.

90. Frikha, F. Takayasu's arteritis and rheumatoid arthritis: a rare association – about an observation / F. Frikha, F. Maazoun, M. Snoussi [et al.] – PMID: 22937201 / *Pan. Afr. Med. J.* – 2012. – № 12. – P. 61.

91. Fukumoto, S. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy with Takayasu arteritis and indolent adult T-cell lymphoma leukemia / S. Fukumoto, H. Shiraishi, K. Nakamichi [et al.]. – DOI 10.5692/clinicalneuro.000776. – PMID: 26797479 // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2016. – № 2 (56). – P. 82–87.

92. Eichhorn, J. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis / J. Eichhorn, D. Sima, B. Thiele [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.94.10.2396. – PMID: 8921779 // *Circulation.* – 1996. – № 10 (94). – P. 2396–2401.

93. Emmerich, J. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 casecontrol studies including 2310 cases and 3204 controls. Study group for pooled-analysis in venous thromboembolism / J. Emmerich, F. R. Rosendaal, M. Cattaneo [et al.]. –

PMID: 11583312 // *Thromb. Haemost.* – 2001. – № 86. – P. 809–816.

94. Endo, M. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis / M. Endo, Y. Tomizawa, H. Nishida [et al.]. – DOI 10.1067/mtc.2003.39. – PMID: 12658199 // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – № 125. – P. 570–577.

95. Er, B. Takayasu's arteritis as the aetiology of unresolved fever in an adult patient with cystic fibrosis / B. Er, D. Koksal, U. Kalyoncu [et al.]. – DOI 10.1179/2295333715Y.0000000013. – PMID: 26284926 // *Acta Clin. Belg.* – 2015. – № 4 (70). – P. 295–298.

96. Espinoza, J. L. New insights on the pathogenesis of Takayasu arteritis / J. L. Espinoza, S. Ai, I. Matsumura [et al.]. – DOI 10.3390/pathogens7030073. – PMID: 30200570 // *Revisiting the Microbial. Theory. Pathogens.* – 2018. – № 3 (7). – P. 73.

97. Gao, N. Clinical data analysis of valvular involvement in Takayasu arteritis / N. Gao, W. P. Ci, C. Y. Tian [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.27.005. – PMID: 27464536 // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2016. – № 27 (96). – P. 2138–2141.

98. Gardemann, A. Positive association of the beta-fibrinogen H1/H2 gene variation to basal fibrinogen levels and to the increase in fibrinogen concentration during acute phase reaction but not to coronary artery disease and myocardial infarction / A. Gardemann, O. Schwartz, W. Haberbosch [et al.]. – PMID: 9241743 // *Thromb. Haemost.* – 1997. – № 77. – P. 1120–1126.

99. Ghosh, S. Dilated cardiomyopathy in non-specific aortoarteritis / S. Ghosh, D. P. Sinha, S. Ghosh [et al.]. – PMID: 10721644 // *Indian. Heart. J.* – 1999. – № 5 (51). – P. 527–531.

100. Goel, R. Study of serial serum myeloid-related protein 8/14 as a sensitive biomarker in Takayasu arteritis: a single centre study / R. Goel, A. Nair, J. Kabeerdoss [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-017-3881-4. – PMID: 29196802 // *Rheumatol. Int.* – 2018. – № 38. – P. 623–630.

101. Greene, N. B. Takayasu's arteritis associated with interstitial lung disease and glomerulonephritis / N. B. Greene, R. P. Baughman, C. K. Kim. – DOI 10.1378/chest.89.4.605. – PMID: 2869920 // *Chest.* – 1986. – № 4 (89). – P. 605–606.

102. Große, K. Association of ferritin antibodies with Takayasu arteritis / K. Große, T. Witte, F. Moosig [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-014-2764-2. – PMID: 25178778 // Clin. Rheumatol. – 2014. – № 10 (33). – P. 1523–1526.
103. Goutam, D. Takayasu's arteritis and mitral stenosis / D. Goutam [et al.] // Eur. J. Gen. Med. – 2013. – № 1 (10). – P. 44–46.
104. Gu, L. Influence of the  $\beta$ -fibrinogen-455G/A polymorphism on development of ischemic stroke and coronary heart disease / L. Gu, Y. Yan, L. Su [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2014.01.001. – PMID: 24448059 // Thromb. Res. – 2014. – № 6 (133). – P. 993–1005.
105. Hata A. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification // A. Hata, M. Noda, R. Moriwaki, F. Numano. – DOI 10.1016/s0167-5273(96)02813-6. – PMID: 9119518 // Int. J. Cardiol. – 1996. – № 547. – P. 155–163.
106. He, Y. Pulmonary Artery Involvement in Patients with Takayasu Arteritis / Y He, N. Lv, N. Cheng. – DOI 10.3899/jrheum.190045. – PMID: 31092716 // J. Rheumatol. – 2020. – № 2 (47). – P. 264–272.
107. Hemlata, K. Takayasu arteritis and Cushing syndrome in a child undergoing open adrenalectomy: An anaesthetic challenge / K. Hemlata, K. Kishore. – DOI 10.4103/0019-5049.144687. – PMID: 25533383 // Indian. J. Anaesth. – 2014. – № 4 (58). – P. 467–469.
108. Hlavaty, L. Takayasu arteritis of the coronary arteries presenting as sudden death in a white teenager / L. Hlavaty, F. Diaz, L. Sung. – DOI 10.1097/PAF.0000000000000179. – PMID: 26110486 // Med. Pathol. – 2015. – № 3 (36). – P. 221–223.
109. Hoffman, G. S. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis a preliminary report from. The international network for the study of the systemic vasculitides / G. S. Hoffman, A. E. Ahmed. – DOI 10.1016/s0167-5273(98)00181-8. – PMID: 9951819 // Int. J. Cardiol. – 1998. – № 66. – P. 191–194.
110. Hoffman, G. S. Treatment of glucocorticoid – resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate / G. S. Hoffman, R. Y. Leavitt, G. S. Kerr [et al.]. – DOI 10.1002/art.1780370420. – PMID: 7908520 // Arthritis Rheum. – 1994. – № 37.

– P. 578–582.

111. Hotchi, M. Pathological studies on Takayasu arteritis / M. Hotchi. – DOI 10.1007/BF01744538 // Heart Vessels. – 1992. – № 1 (7). – P. 11–17.

112. Idhrees M. Management of cardiac manifestations in Takayasu arteritis / M. Idhrees, N. Thilagavathi, M. Bashir [et al.]. – DOI 10.20517/2574-1209.2020.15 // Vessel Plus. – 2020. – № 4. – P. 23.

113. Ikuni, N. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort / N. Ikuni, E. Sato, M. Hoshi [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.080724. – PMID: 19208610 // J. Rheumatol. – 2009. – № 3 (36). – P. 508–511.

114. Ishii, A. L. Sarcoidosis with pulmonary hypertension exacerbated by Takayasu-like large vessel vasculitis / A. L. Ishii, Y. Hoshii, T. Nakashima [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1827.2011.02703.x. – PMID: 21884305 // Pathol. Int. – 2011. – № 9 (61). – P. 546–550.

115. Ishikawa, K. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors / K. Ishikawa, S. Maetani. – DOI 10.1161/01.cir.90.4.1855. – PMID: 7923672 // Circulation. – 1994. – № 4 (90). – P. 1855–1860.

116. Ishikawa, K. Natural history and classification of occlusive thromboaspathy (Takayasu's disease) / K. Ishikawa. – DOI 10.1161/01.cir.57.1.27. – PMID: 21760 // Circulation. – 1978. – № 57. – P. 27–35.

117. Isohisa, I. A case of Takayasu disease with autoimmune hepatitis / I. Isohisa, S. Ihiai S, H. Oda [et al.]. – DOI 10.2169/naika.74.939. – PMID: 2865322 // Nihon Naika Gakkai Zasshi. – 1985. – № 7 (74). – P. 939–944.

118. Jennette, J. C. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.]. – DOI 10.1002/art.37715. – PMID: 23045170 // Arthritis Rheum. – 2013. – № 1 (65). – P. 1–11.

119. Jeon, H. Plasminogen activator inhibitor type 1 regulates microglial mortality and phagocytic activity / H. Jeon, J. H. Kim, J. H. Kim [et al.]. – DOI 10.1186/1742-2094-9-149. – PMID: 22747686 // J. Neuro. Inflammation. – 2012. – № 9. – P. 149.

120. Jing, Li. Cause of death in Chinese Takayasu arteritis patients / Li Jing, M. Zhu, M. Li [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000004069. – PMID: 27399093 // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – № 27 (95). – P. 40–69.
121. Johnston, S. L. Takayasu arteritis: a review / S. L. Johnston, R. J. Lock, M. M. Gompels [et al.]. – DOI 10.1136/jcp.55.7.481. – PMID: 12101189 // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – №7 (55). – P. 481–486.
122. Jordi, P. D. Takayasu arteritis presenting as acute pericarditis / P. D. Jordi, L. B. María, I. Ana Isabel [et al.]. – DOI 10.1016/j.rec.2016.04.043 // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2016. – № 10 (69). – P. 980–981.
123. Jung, Y. P. Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis and optic neuritis: first case in Korea / Y. P. Jung, J. S. Park, C. H. Song [et al.]. – DOI 10.3904/kjim.2013.28.4.491. – PMID: 23864809 // *Korean. J. Intern. Med.* – 2013. – № 4 (28). – P. 491–496.
124. Jzenberg, N. Association of the -92 C/G and 807 C/T polymorphisms of the alpha2 subunit gene with human platelets alpha2beta1 receptor density / N. Jzenber. – DOI 10.1161/01.ATV.0000173308.13054.4f // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – № 8 (25). – P. 1756–1760.
125. Qi, Y. The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis / Y. Qi, H. Zhang, E. Liang [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-017-3947-4. – PMID: 29238882 // *Clin. Rheumatol.* – 2018. – № 37. – P. 2781–2788.
126. Kavanagh, B. D. Radiation therapy for head and neck cancer in a patient with Takayasu's arteritis/ B. D. Kavanagh, D. M. Brizel, K. A. Leopold [et al.]. – DOI 10.3109/02841869409098382. – PMID: 7908210 // *Acta Oncol.* – 1994. – № 1 (33). – P. 73–74.
127. Katsicas, M. M. Takayasu arteritis in pediatric patients / M. M. Katsicas, L. Pompozi, R. Russo [et al.]. – DOI 10.5546/aap.2012.251. – PMID: 22760753 // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2012. – № 3 (1103). – P. 251–255.
128. Kenet, G. Impact of thrombophilia on risk of arterial stroke and cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systemic review and meta-analysis of observational studies / G. Kenet, L. K. Lütkehoff, M. Albisetti [et al.]. – DOI 10.1161/

CIRCULATIONAHA.109.913673. – PMID: 20385928 // Circulation. – 2010. – № 16 (121). – P. 1838–1847.

129. Kim, S. Y. Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis / S. Y. Kim, J. H. Park, J.W. Chung [et al.] – DOI 10.3348/kjr.2007.8.4.286. – PMID: 17673839 // Korean J. Radiol. – 2007. – № 8. – P. 286–294.

130. Kimberly, A. M. Familial Takayasu arteritis – a pediatric case and a review of the literature / A. M. Kimberly, R. Karen, A. B. Paul [et al.]. – DOI 10.1186/1546-0096-9-6. – PMID: 21288360 // Pediatric. Rheumatology. – 2011. – № 9. – P. 6.

131. Ko, G. Y. The vascular manifestations of Behçet's disease: angiographic and CT findings / G. Y. Ko, J. Y. Byon, B. G. Choi [et al.] – DOI 10.1259/bjr.73.876.11205670. – PMID: 11205670 // Br. J. Radiol. – 2000. – № 73. – P. 1270–1274.

132. Kobayashi, Y. Takayasu arteritis / Y. Kobayashi, F. Numano // Intern. Med. – 2002. – № 1 (41). – P. 44–46.

133. Kocabay, G. Takayasu arteritis associated with systemic sclerosis / G. Kocabay, B. Tiryaki, A. Ekmekçi [et al.] – DOI 10.1007/s10165-006-0459-5. – PMID: 16633935 // Mod. Rheumatol. – 2006. – № 2 (16). – P. 120–121.

134. Koda, R. A case of membranous glomerulonephropathy associated with Takayasu arteritis / R. Koda, A. Yoshino, Y. Imanishi [et al.]. – DOI 10.1159/000360850. – PMID: 24847348 // Case Rep. Nephrol. Urol. – 2014. – № 4. – P. 60–69.

135. Kong, X. Treatment efficacy and safety of tofacitinib versus methotrexate in Takayasu arteritis: a prospective observational study / X. Kong, Y. Sun, X. Dai [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2021-220832. – PMID: 34362744 // Chen. Ann. Rheum. Dis. – 2022. – № 81. – P. 117–123.

136. Kosch, R. Prothrombotic Risk Factors in Children with Spontaneous Venous Thrombosis and Their Asymptomatic Parents: A Family Study/ R. Kosch, R. Junker, K. Kurnik [et al.]. –DOI 10.1016/s0049-3848(00)00287-5. –PMID: 10974337 // Thrombosis Research. – 2000. – № 6 (99). – P. 531–537.

137. Korinek, J. Association de la maladie de Takayasu avec la thyroïdite auto-immune et la maladie coeliaque. Déroulement de la maladie et limites du traitement = Takayasu's disease associated with autoimmune thyroiditis and celiac disease. Clinical

course and limitations of treatment / J. Korinek, J. C. Lubanda, D. Karetova [et al.]. – DOI JMV-06-2001-26-3-0398-0499-101019-ART8 // J. Mal. Vasc. – 2001. – № 3 (26). – P. 191–195.

138. Kuroda, T. A case of Takayasu arteritis complicated with glomerulonephropathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis: a case report and review of the literature / T. Kuroda, T. Higuchi, S. Hirahara [et al.]. – DOI 10.1093/mrcr/rxac067. – PMID: 35993505 // Rheumatol. Int. – 2006. – № 1 (27). – P. 103–107.

139. Ladenvall, P. Genetic variation at the human tissue – type plasminogen activator (tPA) locus: haplotypes and analysis of association to plasma levels of tPA / P. Ladenvall, S. Nilsson, K. Jood [et al.]. – DOI 10.1038/sj.ejhg.5201011. – PMID: 12891381 // European Journal of Human Genetics. – 2003. – № 11. – P. 603–610.

140. Laffan, M. A. Fibrinogen polymorphisms and disease / M. A. Laffan. – DOI 10.1053/euhj.2001.2833 // Eur. Heart. J. – 2001. – № 22 (24). – P. 2224–2226.

141. Lee, G. Y. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: analysis of 204 Korean patients at a single center / G. Y. Lee, S. Y. Jang, S. M. Ko [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2011.01.094. – PMID: 21354639 // Int. J. Cardiol. – 2012. – № 1 (159). – P. 14–20.

142. Li, J. Cause of death in Chinese Takayasu arteritis patients / J. Li, M. Li, W. Zheng [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000004069. – PMID: 27399093 // Medicine (Baltimore). – 2016. – № 27 (95). – P. 40–69.

143. Li, J. Takayasu's arteritis accompanied with pericarditis: a case report / J. Li, C. H. Fang, M. Z. Chen [et al.]. – DOI 10.1159/000078097. – PMID: 15114046 // Cardiology. – 2004. – № 102. – P. 106–107.

144. Li, X. M. Glomerular disease associated with Takayasu arteritis: 6 cases analysis and review of the literature/ X. M. Li, Y.B. Wen, L. M. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/s1001-9294(09)60063-8. – PMID: 19618601 // Chin. Med. Sci. J. – 2009. – № 2 (24). – P. 69–75.

145. Lijnen, H. R. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 / H. R. Lijnen. – DOI 10.1111/j.1538-7836.2004.00827.x. – PMID: 15634264 // J.

Thromb. Haemost. – 2005. – № 1 (3). – P. 35–45.

146. Liu, Q. Anaemia and low body mass index are associated with increased cardiovascular disease in patients with Takayasu arteritis / Q. Liu, A. Dang, N. Lv [et al.]. – PMID: 26633551 // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016. – № 34 (97). – P. 16–20.

147. Liu, Y-S. Takayasu's arteritis associated with Crohn's disease / Y.-S. Liu, Y.-H. Fang, L. X. Ruan [et al.]. – DOI 10.1631/jzus.B0820391. – PMID: 19650203 // J. Zhejiang Univ. Sci. B. – 2009. – № 8 (10). – P. 631–634.

148. Lloyd, O. Takayasu's arteritis and an elevated antistreptolysin O titre – a potentially expensive diagnostic conundrum/ O. Lloyd, S. Lammy, R. Edards [et al.]. – DOI 10.1177/2054270414531125. – PMID: 25057401 // JRSM Open. – 2014. – № 5 (6). – P. 205–270.

149. Luqmani, R. A. Birmingham vasculitis activity score in systemic necrotizing vasculitis / R. A. Luqmani, P. A. Bacon, R. J. Moots [et al.]. – PMID: 7820541 // QJM. – 1994. – № 11 (87). – P. 671–678.

150. Lupi-Herrera, E. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases / E. Lupi-Herrera, G. Sánchez-Torres, J. Marcushamer [et al.]. – DOI 10.1016/s0002-8703(77)80178-6. – PMID: 12655 // Am. Heart. J. – 1977. – № 93 (1). – P. 94–103.

151. Maksimowicz, Mc. K. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an american cohort of Takayasu arteritis patients / Mc. K. Maksimowicz, T. M. Clark, G. S. Hoffman [et al.]. – DOI 10.1002/art.22404. – PMID: 17328078 // Arthritis and Rheumatism. – 2007. – № 3 (56). – P. 1000–1009.

152. Manganelli, P. Respiratory system involvement in systemic vasculitides / P. Manganelli, P. Fietta, M. Carotti [et al.]. – PMID: 16859597 // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006. – № 2 (24). – P. 48–59.

153. Marian, G. The utility of MRI in the diagnosis of Takayasu arteritis / G. Marian, R. Goldfisher, J. B. Amodio [et al.]. – DOI 10.1155/2017/7976165. – PMID: 29119033 // Case Rep. Pediatr. – 2017. – № 79. – P. 76–165.

154. Mason J. Takayasu arteritis – Advances in diagnosis and management / J. Mason. – DOI 10.1038/nrrheum.2010.82. – PMID: 20596053 // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – № 6 (7). – P. 406–415.



155. Matsumoto, T. Angiotensin-converting enzyme inhibition augments coronary release of tissue plasminogen activator in women but not in men / T. Matsumoto, H. Takashimoto, I. Nakae [et al.]. – DOI 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.110.154278 // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P. 364–368.

156. Matsushita, M. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis / M. Matsushita, S. Kobayashi, K. Tada [et al.]. – DOI 10.1177/ 0300060518769548 // J. Int. Med. Res. – 2018. – № 6 (46). – P. 2486–2494.

157. Matsuba, M. A case of Takayasu arteritis associated with nephrotic syndrome, aortic re and amyloidosis / M. Matsuba // Nihon. Naika Gakkai Zasshi. – 1987. – № 6 (76). – P. 832–836.

158. Matsuyama, A. Matrix metalloproteinases as as novel disease markers in Takayasu arteritis / A. Matsuyama, N. Sakai, M. Ishigami [et al.]. – DOI 10.1161/ 01.CIR.0000090689.69973.B1. – PMID: 12952836 // Circulation. – 2003. – №108. – P. 1469–1473.

159. Maz, M. 2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis / M. Maz, S.A. Chang, A. Abril [et al.]. – DOI 10.1002/art.41774. – PMID: 34235884 // Arthritis Rheumatology. – 2021. – № 8 (73). – P. 1349–1365.

160. McDonald, M. A. Anterior uveitis in a child with Takayasu's arteritis / M. A. McDonald, E. Ojaimi. I. Favilla. – DOI 10.1111/j.1442-9071.2004.00828.x. – PMID: 15180852 // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2004. – № 3 (32). – P. 336–339.

161. Melboucy-Belkhir, S. Recurrent acute pericarditis in Takayasu arteritis / S. Melboucy-Belkhir, C. Compain, K. Sacre [et al.]. – DOI 10.1016/ j.ijcard.2012.09.106. – PMID: 23040996. // Rheumatology. – 2013. – № 1(166). – P. 263–265.

162. Meller, J. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18F] FDG PET and MRI / J. Meller, F. Strutz, U. Siefker [et al.]. – DOI 10.1007/s00259-003-1144-y. – PMID: 12677302 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2003. – Vol. 30. – P. 730–736.

163. Mendez, A. Cardiac death vs stroke in Takayasu arteritis. Long-term clinical follow-up / A. Mendez // Neurology. – 2013. – № 7 (80). – P. 4–5.

164. Messmer, E. M. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis / E. M. Messmer,

C. S. Forest. – DOI 10.1016/s0039-6257(98)00051-4. – PMID: 10340557 // *Surv. Ophthalmol.* – 1999. – № 5 (43). – P. 793–796.

165. Mirouse, C. Overall survival and mortality risk factors in takayasu's arteritis: a multicenter study of 318 patients / C. Mirouse, L. Biard, C. Comarmond [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaut.2018.08.001. – PMID: 30122419 // *Annals of Rheumatic Diseases.* – 2018. – № 2 (77). – P. 10–48.

166. Misra, R. Development and initial validation of the Indian Takayasu clinical activity score (ITAS2010) / R. Misra, D. Danda, S.M. Rajappa [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/ket128. – PMID: 23594468 // *Rheumatology.* – 2013. – № 10 (52). – P. 1795–1801.

167. Miyata, M. Long-Term Survival After Surgical Treatment of Patients with Takayasu's Arteritis / M. Miyata, O. Sato, H. Koyama [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000089089.42153.5E. – PMID: 12952846 // *Circulation.* – 2003. – № 108. – P. 1474–1480.

168. Mont'Alverne, A. Features of the onset of Takayasu's arteritis according to gender / A. Mont'Alverne, L. E. Paula, S. K. Shinjo [et al.]. – DOI 10.5935/abc.20130180. – PMID: 23979780 // *Arquivos brasileiros de cardiologia.* – 2013. – № 4 (101). – P. 359–363.

169. Morrissey, S. Takayasu arteritis with middle aortic syndrome and mesenteric ischemia treated by aortic stenting / S. Morrissey, K. T. Tan, J. S. Byrne [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvscit.2017.06.004. – PMID: 29349411 // *J. Vasc. Surg. Cases. Innov. Tech.* – 2017. – № 3 (3). – P. 168–170.

170. Mukherjee, D. Active tuberculosis with Takayasu arteritis / D. Mukherjee, P. Niyogi // *Indian. Pediatr.* – 2013. – № 3 (50). – P. 349–350.

171. Mukhtyar, C. Eular recommendations for management of large vessel vasculitis / C. Mukhtyar, L. Guillevin, M.C. Cid [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2008.088351. – PMID: 18413441 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – № 68. – P. 318–232.

172. Mustafa, K. Takayasu's arteritis in Arabs / K. Mustafa. – DOI 10.1007/s10067-014-2633-z. – PMID: 24803229 // *Clin Rheumatol.* – 2014. – № 12 (33). – P. 1777–1783.

173. Nakabayashi, K. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis / K. Nakabayashi, N. Kurata, N. Nangi [et al.]. – DOI 10.1016/s0167-5273(96)88787-0. – PMID: 9119521 // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – № 54. – P. 177–183.

174. Nakaoka Y. 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) / Y. Nakaoka, M. Isobe, S. Takei [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-211878. – PMID: PMC5867398 // *Annals of Rheumatic Diseases.* – 2017. – № 3 (77). – P. 348–354.

175. Nazareth, R. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis / R. Nazareth, J. C. Mason. – DOI 10.1093/qjmed/hcq193. – PMID: 20952441 // *QJM.* – 2011. – № 9 (104). – P. 797–800.

176. Numano, F. Hereditary factors of Takayasu arteritis / F. Numano. – DOI 10.1007/BF01744547. – PMID: 1360975 // *Heart. Vessels.* – 1992. – № 7. – P. 68–72.

177. Numano, F. Inflammation and atherosclerosis. Atherosclerotic lesions in Takayasu arteritis / F. Numano, Y. Kishi, A. Tanaka [et al.]. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06301.x. – PMID: 10865826 // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2009. – № 2. – P. 65–76.

178. Numano, F. Takayasu arteritis beyond pulselessness / F. Numano, Y. Kobayashi. – DOI 10.2169/internalmedicine.38.226. – PMID: 10337931 // *Intern. Med.* – 1999. – № 3 (38). – P. 226–232.

179. Park, J. H. Angiography of Takayasu arteritis comparison with conventional angiography / J. H. Park, J. W. Chung, K. W. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/s1051-0443(97)70579-7. – PMID: 9152912 // *J. Vasc. Interv. Radial.* – 1997. – № 8. – P. 393–400.

180. Park, J. K. Incidence of malignancy in Takayasu arteritis in Korea / J. K. Park, I. A. Choi, E. Y. Lee [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-013-2887-9. – PMID: 24166213 // *Rheumatol. Int.* – 2014. – № 4 (34). – P. 517–521.

181. Park, S. J. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea – A nationwide, population-based study / S. J. Park,

H. J. Kim, H. Park [et al.]. –DOI 10.1016/j.ijcard.2017.02.086. – PMID: 28283361 // Int. J. Cardiol. – 2017. – № 235. – P. 100–104.

182. Park, W. Coexistence of ulcerative colitis and Sjögren's syndrome in a patient with Takayasu's arteritis and Hashimoto's thyroiditis / H. W. Park, H. S. Lee, S. Hwang [et al.]. – DOI 10.5217/ir.2017.15.2.255. – PMID: 28522958 // Intest. Res. – 2017. – № 2 (15). – P. 255–259.

183. Pazzola, G. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature / G. Pazzola, F. Muratore, N. Pipitone [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kex249. – PMID: 28977672 // Rheumatol. Oxf. Engl. – 2018. – № 57. – P. 1151–1155.

184. Peredo, R. Reactive thrombocytosis: an early manifestation of Takayasu arteritis / R. Peredo, S. Vilá, M. Goñi [et al.]. – DOI 10.1097/01.rhu.0000182193.58384.77. – PMID: 16357775 // J. Clin. Rheumatol. – 2005. – № 5 (11). – P. 270–273.

185. Peter, J. Ocular manifestations of Takayasu arteritis / J. Peter, S. David, D. Danda [et al.]. – DOI 10.1097/IAE.0b013e3181fe540b. – PMID: 21317836 // Retina. – 2011. – № 31. – P. 1170–1178.

186. Petrovic-Rackov, L. Longitudinal study of 16 patients with Takayasu's arteritis: clinical features and therapeutic management / L. Petrovic-Rackov, N. Pejnovic, M. Jevtic [et al.] – DOI 10.1007/s10067-008-1009-7. – PMID: 18797980. // Clin. Rheumatol. – 2009. – № 2 (28). – P. 179–185.

187. Phillip, R. Mortality in systemic vasculitis: a systemic review / R. Phillip, R. Luqmani. – PMID: 19026150 // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – № 5 (26). – P. 94–104.

188. Ri, G. Takayasu arteritis and ulcerative cutaneous sarcoidosis / G. Ri, E. Yoshikawa, T. Shigekiyo [et al.] – DOI 10.2169/internalmedicine.54.3345. – PMID: 25948351 // Intern. Med. – 2015. – № 9 (54). – P. 1075–1080.

189. Richard, W. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK / W. Richard, A. Al-Taiar, J. Mooney [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kep153. – PMID: 19542212 // Rheumatology. – 2009. – № 8 (48). – P. 1008–1011.

190. Riehl, J. L. Takayasu's arteritis: an auto immune disease / J. L. Riehl,

W. J. Brown. – DOI 10.1001/archneur.1965.00460250096012. – PMID: 14224865 // Arch. Neurol. – 1965. – № 12. – P. 92–97.

191. Ringleb, P. A. Cerebrovascular manifestations of Takayasu Arteritis in Europe / P. A. Ringleb, E. L. Strittmatter, M. Loewer [et al.] – DOI 10.1093/rheumatology/keh664. – PMID: 15840603. // Rheumatology. – 2005. – № 8 (44). – P. 1012–1015.

192. Roberts, W. Idiopathic aortoarteritis, supra-aortic arteritis, granulomatous myocarditis and pericarditis. A case of pulseless disease and possibly left ventricular aneurysm in the African / W. Roberts, E. A. Wubin. – DOI 10.1016/0002-9343(66)90091-x. – PMID: 5914116. // The American Journal of Medicine. – 1966. – № 3 (41). – P. 453–461.

193. Salman, M. C. Meigs' syndrome with highly elevated ca. 125 levels in a patient with Takayasu arteritis: a case report / M. C. Salman, A. Basaran, T. Guler [et al.] – DOI 10.1007/s00404-005-0735-1. – PMID: 15815942 // Arch. Gynecol. Obstet. – 2005. – № 1 (272). – P. 90–92.

194. Satish, O. S. Apical hypertrophic cardiomyopathy in association with Takayasu's arteritis / O. S. Satish, A. Ravikumar, G. Koshy [et al.] – PMID: 12086390 // Indian. Heart. J. – 2002. – № 2 (54). – P. 208–211.

195. Savage, C. O. Anti endothelial cell antibodies in vasculitis / C. O. Savage // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 9 (18). – P. 2424–2426.

196. Schmidt, J. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients / J. Schmidt, T. A. Kermani, A. K. Bacani [et al.] – DOI 10.1016/j.mayocp.2013.04.025. – PMID: 23849994 // May. Clin. Proc. – 2013. – № 2 (88). – P. 821–830.

197. Schmidt, J. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term follow up / J. Schmidt, T. A. Kermani, A. K. Bacani [et al.] – DOI 10.1002/acr.21636. – PMID: 22328491 // Arthritis. Care Res. – 2012. – № 7 (64). – P. 1079–1083.

198. Seyahi, S. U. Atherosclerosis in Takayasu arteritis / S. U. Seyahi, S. Ugurlu, R. Cumali [et al.] – DOI 10.1136/ard.2005.047498. – PMID: 16439439 //

Ann. Rheum. Dis. – 2006. – № 9 (65). – P. 1202–1207.

199. Sharma, B. K. An autopsy study of Takayasu arteritis in India / B. K. Sharma, S. Jain, B. D. Radonta. – DOI 10.1016/s0167-5273(98)00155-7 // Int. J. Cardiol. – 1998. – № 1 (1). – P. 85–90.

200. Sharma, B. K. A possible role of sex in determining distribution of lesions in Takayasu arteritis / B. K. Sharma, S. Jain, B. D. Radotra. – DOI 10.1016/s0167-5273(98)00155-7. – PMID: 9951807 // Int. J. Cardiol. – 1998. – № 1 (66). – P. 81–84.

201. Sharma, B. K. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis / B. K. Sharma, S. Jain, S. Suri [et al.]. – DOI 10.1016/s0167-5273(96)88783-3. – PMID: 9119516 // Int. J. Cardiol. – 1996. – № 54. – P. 141–147.

202. Shimokawa, H. Annuloaortic ectasia in a case of Takayasu's arteritis associated with Hashimoto's disease / H. Shimokawa, Y. Koiwaya, T. Kaku. – DOI 10.1136/hrt.49.1.94. – PMID: 6129879 // Br. Heart. J. – 1983. – № 1 (49). – P. 94–97.

203. Shin, D. D. Takayasu's arteritis associated with factor V Leiden / D. D. Shin, J. E. Godwin – DOI 10.1002/(sici)1096-8652(199903)60:3<237::aid-ajh13>3.0.co;2-e. – PMID: 10072118 // Am. J. Hematol. – 1999. – № 3 (60). – P. 237–238.

204. Sinha, D. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score / D. Sinha, S. Mondal, A. Nag [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/ket289. – PMID: 24014648 // Rheumatology. – 2013. – № 12 (52). – P. 202–209.

205. Skaria, A. M. Takayasu arteritis and cutaneous necrotizing vasculitis / A. M. Skaria, P. Ruffieux, P. Piletta [et al.] – DOI 10.1159/000018348. – PMID: 10773704 // Dermatology. – 2000. – № 2 (2002). – P. 139–143.

206. Specker, C. Systemic lupus erythematosus in men – a different prognosis / C. Specker, A. Becker, H. J. Lakomek [et al.]. – PMID: 7871906 // J. Rheumatol. – 1994. – № 6 (53). – P. 339–345.

207. Stepień, A. Compression neuropathy of cranial nerves in the course of Takayasu arteritis / A. Stepień, M. Durka-Kesy, A. Warczyńska [et al.]. – PMID: 18224578. // Neurol. Neurochir. Pol. – 2007. – № 6 (41). – P. 557–561.

208. Sudesh, K. Sclerokeratitis in Takayasu's arteritis: a case report / K. Sudesh,

R. Nahar, S. Narang [et al.] – DOI 10.1007/s10384-004-0239-8. – PMID: 16365813 // Japanese Journal of Ophthalmology. – 2005. – № 6 (49). – P. 548–550.

209. Sun, Y. MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis / Y. Sun, L. Ma, F. Yan [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2012.01.035. – PMID: 22330005 // Int. J. Cardiol. – 2012. – № 2 (156). – P. 236–238.

210. Takayasu, M. A case with peculiar changes of the central retinal vessels / M. Takayasu // Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae. – 1908. – № 12. – P. 554.

211. Tanigawa, K. Magnetic resonance imaging detection of aortic and pulmonary artery wall thickening in the acute stage of Takayasu arteritis Improvement of clinical and radiologic findings after steroid therapy / K. Tanigawa, K. Eguchi, Y. Kitamura [et al.] – DOI 10.1002/art.1780350419. – PMID: 1348939 // Arthritis Rheum. – 1992. – № 35. – P. 476–480.

212. Talwar, K. K. Cardiac involvement in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis) / K. K. Talwar, K. Kumar, P. Chopra [et al.] – DOI 10.1016/0002-8703(91)90285-p. – PMID: 1683519. // Am. Heart. J. – 1991. – № 6 (122). – P. 1666–1670.

213. Tezuka, D. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis / D. Tezuka, G. Haraguchi, T. Ishihara [et al.] – DOI 10.1016/j.jcmg.2012.01.013. – PMID: 22498333 // J. Am. Coll. Cardiol. Img. – 2012. – № 4 (5). – P. 422–429.

214. Tomelleri, A. Gender differences in clinical presentation and vascular pattern in patients with Takayasu arteritis / A. Tomelleri, C. Campochiaro, S. Sartorelli [et al.] – DOI 10.1080/03009742.2019.1581838. – PMID: 31064248 // Scand. J. Rheumatol. – 2019. – № 6 (48). – P. 482–490.

215. Toshihiko, N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan / N. Toshihiko. – DOI 10.1016/s0167-5273(96)88777-8. – PMID: 9119531 // Int. J. Cardiol. – 1996. – № 54. – P. 91–98.

216. Tóth, M. Granulomatous hypophysitis associated with Takayasu's disease / M. Tóth, P. Szabó, K. Rácz [et al.] – DOI 10.1046/j.1365-2265.1996.8110821.x. – PMID: 8959092 // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 1996. – № 4 (45). – P. 499–503.

217. Tseng, J. F. Thoracoabdominal aortic aneurysm in Cogan's syndrome / J. F. Tseng, R.P. Cambria, H. T. Aretz [et al.]. – DOI 10.1016/s0741-5214(99)70086-8.

– PMID: 10477652 // *J. Vasc Surg.* – 1999. – № 3 (30). – P. 565–568.

218. Ujiie, H. Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis / H. Ujiie, D. Sawamura, K. Yokota [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2230.2004.01514.x. – PMID: 15245528 // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2004. – № 29. – P. 357–359.

219. Vaideeswar P. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review / P. Vaideeswar, J. R. Deshpande. – DOI 10.4103/0974-2069.107235. – PMID: 23626437 // *Ann. Pediatr. Cardiol.* – 2013. – № 1 (6). – P. 52–58.

220. Valencia-Serrano, F. Illuminating Coronary Artery Involvement in Takayasu Arteritis / F. Valencia-Serrano, A. Sanchez-Espino, R. Lazaro-Garcia. – DOI 10.1016/j.rec.2016.06.013. // *Revista Espanola de cardiologia.* – 2017. – № 70 (5). – P. 391.

221. Vargas-Alarcón, G. Comparative study of the residues 63 and 67 on the HLA-B molecule in patients with Takayasu's arteritis and tuberculosis / G. Vargas-Alarcón, M. E. Soto, N. Pérez-Hernández [et al.]. – DOI 10.1002/cbf.1505. – PMID: 18646257 // *Cell. Biochem. Funct.* – 2008. – № 7 (26). – P. 820–823.

222. Wan, J. Cardiac Manifestation of Takayasu Arteritis / J. Wan // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 65, № 10. – URL: <https://acrabstracts.org/abstract/cardiac-manifestation-of-takayasu-arteritis> (mode of access: 24.04.2019).

223. Wang, X. Takayasu arteritis-associated pulmonary hypertension / X. Wang, A. Dang, B. Chen [et al.] – DOI 10.3899/jrheum.140436. – PMID: 25593224. // *J. Rheumatol.* – 2015. – № 3 (42). – P. 495–503.

224. Wang, C. R. Extended-release tofacitinib improves refractory Takayasu's arteritis / C. R. Wang, Y. S. Tsai, Y. W. Liu [et al.] – DOI 10.1080/03009742.2021.1911054. – PMID: 34106042. // *Scand J Rheumatol.* – 2022. – № 51. – P. 72–75.

225. Wasserman, B. A. Advanced contrast-enhanced MRI for looking beyond the lumen to predict stroke: building a risk profile for carotid plaque / B. A. Wasserman. – DOI 10.1161/STROKEAHA.110.596288 // *Stroke.* – 2010. – № 41. – P. 12–16.

226. Wu, J. Recombinant Plasminogen activator inhibitor-1 unhibits untimal pyperplasia / J. Wu, G. A. McMahon, D. A. Lawrence [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.109.189514. – PMID: 19574558. // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – № 29. – P. 1565–1570.



227. Xu, Z. H. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism / Z. H. Xu, J. R. Yang, B. Y. Luo [et al.] – DOI 10.1177/147323001204000128. – PMID: 22429367. // J. Int. Med. Res. – 2012. – № 1 (40). – P. 282–292.

228. Yamada, I. L. Pulmonary artery disease in Takayasu's arteritis: angiographic findings / I. L. Yamada, H. Shibuya, O. Matsubara [et al.] – DOI 10.2214/ajr.159.2.1352939. – PMID: 1352939 // Am. J. Roentgenol. – 1992. – № 2 (159). – P. 263–269.

229. Yamada, I. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography / I. Yamada, T. Nakagawa, Y. Himeno [et al.]. – DOI 10.1002/(sici)1522-2586(200005)11:5<481::aid-jmri3>3.0.co;2-4. – PMID: 10813857 // J. Magn Reson Imaging. – 2000. – № 11. – P. 481–487.

230. Yang, K. Q. Aortic aneurysm in Takayasu arteritis / K. Q. Yang, X. Meng, Y. Zhang [et al.] – DOI 10.1016/j.amjms.2017.08.018. – PMID: 29208249 // Am. J. Med. Sci. – 2017. – № 6 (354). – P. 539–547.

231. Yilmaz, H. Ghrelin and adipokines as circulating markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis / H. Yilmaz, V. Gerdan, D. Kozaci [et al.] – DOI 10.1186/ar4120. – PMID: 23259466 // Arthritis. Res. Ther. – 2012. – № 6 (14). – P. 272–274.

232. Zheng, D. Y. Clinical studies in 500 patients with aortoarteritis / D. Y. Zheng, L. S. Liu, D. J. Fan. – PMID: 1976490 // Chin. Med. J. – 1990. – № 103. – P. 536–540.

233. Zimba, M. Clinico-pathological discrepancies and causes of death in takayasu arteritis: a retrospective analysis of 60 fatal cases / M. Zimba, M. Bagriy. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6182 // Annals of Rheumatic Diseases. – 2017. – № 2 (76). – P. 10–13.

234. Zoller, B. Activated protein C resistance due to a common factor V gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis / B. Zoller, A. Hillarp, E. Berntorp [et al.] – DOI 10.1146/annurev.med.48.1.45. – PMID: 9046944 // Ann. Rev. Med. – 1997. – № 48. – P. 45–58.

**Приложение А  
(обязательное).**

**Анкета осведомленности врачей об артериите Такаясу**

Уважаемая(ый) коллега!

Предлагаемая Вам анкета направлена на выявление наиболее актуальных для практикующих врачей аспектов диагностики и лечения артериита Такаясу (АТ) с целью разработки образовательных программ и ресурсов для непрерывного профессионального образования. Просим Вас выбрать один вариант ответа на каждый вопрос.

1. Ваш пол:
2. Возраст:
3. Специальность:
4. Стаж работы:
5. Средняя нагрузка (сколько пациентов в день):
6. Обращались ли к вам когда-либо пациенты с АТ? а) да | б) нет
7. Если да, то сколько в год: а) менее 5 | б) 5–10 | в) более 10
8. Какие артерии поражает артериит Такаясу? а) мелкие | б) средние | в) крупные | г) любые | д) не имею представления
9. В каком возрасте обычно возникает АТ? а) моложе 50 лет | б) старше 50 лет | в) в любом возрасте | г) не имею представления
10. Кого чаще поражает АТ? а) мужчин | б) женщин | в) одинаково часто мужчин и женщин | г) не имею представления
11. Основные мишени АТ: а) аорта и наиболее крупные ее ветви | б) ветви аорты второго–пятого порядка | в) все ветви аорты | г) не имею представления
12. Характерна ли для АТ перемежающаяся хромота? а) да | б) нет | в) не имею представления
13. Характерно ли при АТ ослабление пульса на плечевой артерии? а) да | б) нет | в) не имею представления
14. Характерно ли при АТ разница АД на правой и левой руке более 10 мм рт. ст.? а) да | б) нет | в) не имею представления

15. Характерен ли при АТ шум на подключичных артериях или брюшной аорте? а) да | б) нет | в) не имею представления
16. Характерны ли при АТ изменения на ангиографии? а) да | б) нет | в) не имею представления
17. Может ли при АТ наблюдаться артериальная гипертензия? а) да | б) нет | в) не имею представления
18. Могут ли при АТ наблюдаться боли в животе? а) да | б) нет | в) не имею представления
19. Может ли при АТ наблюдаться головные боли, головокружения? а) да | б) нет | в) не имею представления
20. Частые осложнения при АТ: а) сердечно-сосудистые | б) почечная недостаточность | в) печеночная недостаточность | г) не имею представления
21. Используете ли Вы диагностические критерии АТ Американской коллегии ревматологов? а) да | б) нет | в) впервые слышу | г) использую другие критерии (указать какие \_\_\_\_\_)
22. Золотым стандартом верификации диагноза АТ является: а) биопсия артерий | б) контрастная ангиография артерий | в) КТ-ангиография ультразвуковое исследование артерий | г) МРТ-ангиография | д) ПЭТ-КТ | е) УЗДГ артерий | ж) не имею представления
23. Применяете ли в работе УЗДГ сосудов? а) да | б) нет
24. Применяете ли в работе КТ-ангиографию? а) да | б) нет
25. Применяете ли в работе МРТ-ангиографию? а) да | б) нет
26. Применяете ли в работе ангиографию? а) да | б) нет
27. Применяете ли в работе ПЭТ? а) да | б) нет
28. Препараты первой линии для лечения АТ: а) НПВП | б) глюкокортикоиды | в) синтетические цитотоксические препараты | г) генноинженерные биологические препараты | д) дезагреганты | е) статины