

ISSN: 0025-830X

**O‘ZBEKISTON
TIBBIYOT
JURNALI**

**МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
УЗБЕКИСТАНА**

The
**MEDICAL
JOURNAL**
of Uzbekistan

2021, Number 2

MJUz

O'ZBEKISTON TIBBIYOT JURNALI

ILMIY-AMALIY JURNALI

2021 № 2

1922 йилнинг январидан чиқа бошлаган

Таъсисчи — Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги

ТАХРИР ҲАЙЪАТИ

Бош муҳаррир: ХАДЖИБАЕВ АБДУХАКИМ МУМИНОВИЧ, т.ф.д., профессор

Т.О. Даминов - Бош муҳаррирнинг
фахрий ўринбосари
Х.А. Акилов
А.В. Алимов
Б.А. Аляви
Д.А. Асадов
Э.И. Баситханова
С.М. Бахромов
Г.Г. Гафуров

А.Ш. Иноятов
Ф.И. Иноятова
М.Э. Ирисметов
Т.И. Искандаров
С.И. Исмоилов
Ш.И. Каримов
Р.Д. Курбанов
К.Э. Махкамов
К.С. Ризаев

У.Р. Рискиев
Ж.М. Собиров
У.Ю. Собиров
М.Н. Тилляшайхов
Л.Н. Туйчиев
Д.Б. Туляганов
А.М. Убайдуллаев
А.К. Шадманов
Б.К. Юсупалиев

Журнал Ўзбекистон Республикаси матбуот ва ахборот агентлиги томонидан
2011 йил 12 майда рўйхатга олинган (№ 138)

100011, Тошкент шаҳри, Навоий кўчаси, 4. Тел.: +99871 241 06 71

Бичими 60x84¹/₈ Оқ силлиқ қоғоз. Шартли босма табағи 11,16.
Нашр табағи 11,48. Адади 1800. Буюртма № 21-446
«O'zbekiston» нашриёт-матбаа ижодий уйи.
100011, Toshkent, Navoiy ko'chasi, 30.

Компьютерда саҳифаловчи: Р. Ёдгоров

ТОШКЕНТ
«O'ZBEKISTON»
2021

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS**

Оценка эффективности организации системы оказания квалифицированной медицинской помощи больным с осложненным течением COVID-19

С.И.Исмаилов, Х.А.Акилов, Р.А.Ибадов, Г.Ш.Хамраева, О.Д.Эшонходжаев, Д.А.Алимов, А.М. Хусанов, У.С.Нуритдинов, С.Х.Ибрагимов

5 The organization effectiveness assessment of the system of provision of qualified medical care in patients with complicated COVID-19

S.I.Ismailov, Kh.A.Akilov, R.A.Ibadov, G.Sh.Khamraeva, O.D.Eshonkhodjaev, D.A.Alimov, A.M.Khusanov, U.S.Nuritdinov, S.Kh.Ibragimov

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**CLINICAL RESEARCH**

Особенности микрохирургии артериовенозной мальформации головного мозга

А.М. Хаджибаев, К.Э. Махкамов, М.К. Махкамов

14 Clinical features of the cerebral arteriovenous malformation microsurgery

A.M.Khadjibaev, K.E.Mahkamov, M.K.Mahkamov

Наш опыт применения ингибитора интерлейкина 6

– Тоцилизумаба в комплексном лечении неспецифического аортоартериита

Ш.И. Каримов, А.А.Ирнazarов, А.А.Юлбарисов, Х.К.Алиджанов, А.М.Ахматов, В.Э. Цай, А.А. Джалилов, Д.Х.Нурматов, Э.Р.Джуроева, Ж.К.Матмуродов

23 Our experience with the use of interleukin 6 inhibitor - tocilizumab, in the complex treatment of nonspecific aortoarteritis

Sh.I.Karimov, A.A.Irnazarov, A.A.Yulbarisov, Kh.K.Alidzhanov, A.M.Akhmatov, V.E.Tsay, A.A.Jalilov, D.Kh.Nurmatov, E.R.Dzhuraeva, J.K.Matmurodov

Случай успешной реконструктивной операции при тяжелой открытой костно-сосудистой травме верхней конечности с нарушением кровообращения

Ш.М. Муминов, О.Н. Низов, Т.Р. Минаев, Д.А. Худайназаров, А.Б. Хакимов, И.Х. Махкамов, С.И. Шукуров

30 The case of a successful reconstructive operation on the upper limb with severe open bone-vascular injury with circulatory impairment

Sh.M.Muminov, O.N.Nizov, T.R.Minaev, D.A.Khudainazarov, A.B.Khakimov, I.H.Makhkamov, S.I.Shukurov

Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии у больных с ишемической болезнью сердца

Б.А. Аляви, Ш.К. Муминов

39 Risk factors of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease

B.A.Alyavi, Sh.K.Muminov

Результаты лечения синдрома механической желтухи на фоне диффузных заболеваний печени

Ш.Т. Уроков, Т.Я. Мусоев, Л.Р. Кенжаев, Ш.М. Абдурахманов

44 Results of the treatment of the syndrome of mechanical jaundice on the background of diffusional liver diseases

Sh.T.Urokov, T.Ya.Musoyev, I.R.Kenjaye, Sh.M.Abdurahmanov

Результаты хирургического лечения больных с шейной радикулопатией и миелопатией

Р.М. Юлдашев, У.К. Курбанов

49 Results of surgical treatment of patients with neck radiculopathy and myelopathy

R.M.Yuldashev, U.K.Kurbanov

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 - ТОЦИЛИЗУМАБА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТОАРТЕРИИТА

Ш.И. Каримов¹, А.А. Ирнazarov², А.А. Юлбарисов¹, Х.К. Алиджанов¹, А.М. Ахматов¹, В.Э. Цай²,
А.А. Джалилов¹, Д.Х. Нурматов¹, Э.Р. Джураева², Ж.К. Матмуродов²

¹Республиканский специализированный центр хирургической ангионеврологии
²Ташкентская Медицинская Академия

OUR EXPERIENCE WITH THE USE OF INTERLEUKIN 6 INHIBITOR - TOCILIZUMAB, IN THE COMPLEX TREATMENT OF NONSPECIFIC AORTOARTERITIS

Sh.I. Karimov¹, A.A. Irnazarov², A.A. Yulbarisov¹, Kh.K. Alidzhanov¹, A.M. Akhmatov¹, V.E. Tsay², A.A. Jalilov¹,
D.Kh. Nurmatov¹, E.R. Dzhuraeva², J.K. Matmurodov²

¹Republican Specialized Center of Surgical Angioneurology
²Tashkent Medical Academy

Резюме

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

Представлены два собственных наблюдения применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при АТ осложненного течения. В одном собственном наблюдении у пациентки с длительным анамнезом АТ осложненного течения и непереносимостью глюкокортикостероидов применение ТЦЗ способствовало контролю активности заболевания. Во втором случае, с дебютом АТ и очаговым туберкулезом легких, назначение на фоне противотуберкулезных препаратов монотерапии ТЦЗ в течение 6 мес. позволило контролировать АТ и добиться излечения туберкулеза.

Применение ингибиторов ИЛ-6 следует рассматривать как потенциально эффективный и относительно безопасный инновационный метод лечения АТ при рефрактерном течении, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: артериит Такаясу; неспецифический аортоартериит; интерлейкин 6; тоцилизумаб

Abstract

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

The authors describe their two own cases of tocilizumab (TCZ) use for complicated TA. In one case with a long history of complicated TA and glucocorticosteroid intolerance, the use of TCZ contributed to the control of disease activity. In the other case with the onset of TA and focal pulmonary tuberculosis (TB) treated with anti-TB drugs during TCZ monotherapy for 6 months could control TA and achieve TB cure.

The use of IL-6 inhibitors should be considered as a potentially effective and relatively safe innovative (off-label) treatment for refractory TA in patients with intolerance or contraindications to standard therapy, which requires further larger randomized clinical trials.

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

УДК: 611.132.1: 616.13.002.097: 57.083.3

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

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

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

У пациентов с клинически значимыми нарушениями кровотока применяют хирургическое лечение, при критическом стенозировании артерий используют ангиопластику или стентирование, в случае протяженного стеноза с выраженным периартериальным фиброзом или окклюзией выполняют шунтирование, другие реконструктивные операции, при этом хирургические вмешательства на сосудах никогда не проводят в активную фазу АТ. Вместе с тем при рутинном обследовании активность заболевания может быть неочевидна,

сегментарное воспаление сосудистой стенки порой протекает субклинически и не сопровождается лабораторной воспалительной активностью, что может приводить к неэффективности хирургического лечения. Так, поданным K. Maksimowicz-McKinnon и соавт. [13], несмотря на первоначально успешные результаты сосудистых операций, в дальнейшем рецидивирующий стеноз развился в 78% случаев ангиопластики и у 36% больных после выполнения шунтирования/реконструктивного вмешательства. По результатам наблюдения M. Isobe и соавт. [14], через 3-6 лет после шунтирования окклюзия или рестеноз наблюдаются у 8-31% больных АТ.

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

Значение ИЛ-6 как потенциальной мишени для лечения АТ подтверждается присутствием выраженной экспрессии ИЛ-6 в тканях аорты и крупных сосудов у больных АТ [15, 16] и повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ-6 и его растворимого рецептора [16-21], при этом уровень сывороточного растворимого рецептора ИЛ-6 коррелирует с активностью АТ [21]. Интересно, что, в отличие от АТ, при ГКА отмечена корреляция активности с ИЛ-6, а не с его растворимыми рецепторами.

Начиная с 2008 г. [22] тоцилизумаб (ТЦЗ), рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1, который селективно связывается с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6, подавляя классический и транс-сигнальный рецепторные пути ИЛ-6, успешно применяют для лечения отдельных случаев АТ, прежде всего рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания. Недавно представлены первые результаты небольшого японского двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) III фазы [23], в котором изучались безопасность и эффективность ТЦЗ для поддержания ремиссии рефрактерного АТ.

Материал и методы

Представляем два собственных наблюдения применения ТЦЗ при АТ осложненного течения с ограничением возможностей использования ГК и цитостатиков.

Пациентка З., больна с 13 лет, когда появилась рецидивирующая узловатая эритема, артралгии. С 2013 г., присоединилась лихорадка до 39°C, повышение артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст., головные боли, обмороки до 7 раз в сутки, онемение левой руки. В сентябре 2015 г. при обследовании во время первой беременности по данным доплеровского ультразвукового исследования (УЗИ) выявлен стеноз общей сонной артерии до 70%. Беременность прервана по медицинским показаниям.

При обследовании в декабре 2015 г. уровень С-реактивного белка (СРБ) – 34 мг/л, признаки гиперкоагуляции, при селективной ангиографии подтверждено наличие стеноза левой общей сонной артерии (СА) до 70%, наружной СА в устье – до 80%. Диагностирован АТ. В отделении сосудистой хирургии в Индии выполнено экплантопротезирование левой общей СА, после хирургического лечения состояние значительно улучшилось, но сохранялись слабость, онемение в левой руке. Терапия включала курантил и тромбо АСС.

В январе 2018 г., во время второй беременности, на сроке 6 нед. диагностирована окклюзия протеза левой общей СА с сохранением кровотока по левой внутренней и наружной СА. Наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния, возобновление обмороков, головокружения, онемение пальцев левой руки, нестабильное АД с повышением до 210/100 мм рт. ст. На протяжении всей беременности проводили лечение клексаном 40 мг/сут. С марта 2018 г. наблюдается в Республиканском специализированном центре хирургической ангионеврологии.

В сентябре 2018 г. – благополучные преждевременные роды на сроке 36 нед с родоразрешением кесаревым сечением. После родов отмечалась артериодиния, по данным цветового доплеровского УЗИ присоединился протяженный стеноз левой внутренней СА до 50%. Признаки поражения брюшной аорты и ее ветвей отсутствовали. Назначен метилпреднизолон 20 мг/сут с плохой субъективной переносимостью, эпизодами повышения АД. МТ 10 мг после однократного введения отменен в связи с повышением уровней трансаминаз, тошнотой, диареей и назначен азатиоприн

(АЗА) 100 мг/сут, лечение которым в дальнейшем также осложнялось диспепсией. Клексан 60 мг/сут. Несмотря на проводимое лечение, нарастали УЗ-признаки протяженного стеноза левой внутренней СА до 80%, присоединилось утолщение стенки левой наружной СА в устье.

В марте 2019 г. был присоединен ТЦЗ 8 мг/кг с интервалом между первым и вторым введениями 2 нед., далее – 4 нед., последняя инфузия – в октябре 2019 г. Через месяц лечения ТЦЗ уровень СРБ – 1,8 мг/л, СОЭ – 11 мм/ч, тромбоциты – 349×10⁹/л.

В ноябре 2019 г. в Индии пациентке успешно выполнено подключично-общесонное протезирование с восстановлением магистрального кровотока по внутренней и наружной СА слева. В раннем послеоперационном периоде осложнений не отмечалось, СРБ – 18 мг/л, тромбоциты – 444×10⁹/л, прокальцитонинный тест отрицательный.

В феврале 2020 г. при плановом обследовании: уровень СРБ – 0,9 мг/л, СОЭ – 14 мм/ч, тромбоциты – 470×10⁹/л, по данным цветового доплеровского УЗИ, сосудистый протез проходим.

В представленном наблюдении с длительным естественным течением АТ (15 лет без иммуносупрессивной терапии) отсутствие поражения артерий другой локализации, улучшение самочувствия, нормализация уровня СРБ на фоне лечения ТЦЗ свидетельствуют об эффективном подавлении воспалительного процесса.

Вторая больная – **пациентка М.**, 20 лет, с апреля 2018 г. после респираторной инфекции сохранялся кашель, при обследовании в мае 2018 г. в Республиканском центре фтизиатрии и пульмонологии диагностирован очаговый туберкулез верхней доли правого легкого, назначено лечение пиразинамидом, рифампицином, этамбутолом. Вскоре присоединились общая слабость, повышение температуры тела до 38°C, боли в верхних конечностях, головные боли, однократно обморок. При обследовании АД справа – 100/70 мм рт. ст., слева – 70/40 мм рт. ст., уровень СРБ – 21,2 мг/л, при доплеровском УЗИ – картина двусторонних стенозов общих СА до 60-85%, подключичных артерий – до 65-80%. С июля 2018 г. наблюдается в Республиканском специализированном центре хирургической ангионеврологии. Диагностирован АТ. После совместного консилиума с фтизиатрами, в связи с резким ограничением возможностей применения ГК и потенциально более благоприятным профилем безопасности, присоединен ТЦЗ 8 мг/кг с интервалом 4 нед., всего 3 инфузий, до февраля 2019 г. В результате лечения отмечен по-

ложительный эффект с исчезновением лихорадки, значительным уменьшением боли в руках, отсутствием обмороков, нормализацией уровня СРБ.

С сентября 2019 г., через 7 мес. после последней инфузии ТЦЗ, – прогрессирующее ухудшение самочувствия в виде общей слабости, повышения температуры тела до 38°C, миалгий, одышки, сердцебиений, головных болей. При обследовании на компьютерной томографии (КТ) – картина плевроапикальных спаек и локального фиброза в верхней доле правого легкого, проба Манту отрицательная, констатировано излечение от туберкулеза.

При повторном обследовании: СРБ – 32,5 мг/мл, СОЭ – 38 мм/ч, тромбоциты – 354×10⁹/л, при дуплексном УЗИ – признаки прогрессирования АТ (табл. 1) с прогрессированием стеноза брахиоцефального ствола, внутренних СА, правой наружной СА, прогрессированием стеноза общих СА, правой подключичной артерии, утолщение стенок брюшной аорты и ее основных висцеральных ветвей без признаков стеноза. Диагностирован рецидив АТ с прогрессированием стеноза и появлением новых участков поражения.

Индукционное лечение АТ продолжено суммарно ТЦЗ в дозе 8 мг/кг с интервалом 4 нед., всего 2 инфузии, в сочетании с клексаном 40 мг/сут, затем клопидогрель 75 мг/сут с положительным эффектом, улучшением самочувствия и небольшой положительной динамикой через 4 мес. по данным доплеровского УЗИ брахиоцефальных сосудов (см. табл. 1). В мае 2020 г. при амбулаторном наблюдении при диффузионно взвешенной магнитно резонансной томографии (DWIBS MPT) получены свидетельства отсутствия активного вос-

паления в стенках СА с обеих сторон, брахиоцефального ствола, подключичных артерий с обеих сторон, всех отделов грудной аорты. Изменения в брюшном отделе аорты и ее ветвях отсутствовали. При доплеровском УЗИ отмечена дальнейшая положительная динамика с сохранением кровотока в подключичных артериях, отсутствием прогрессирования стеноза брахиоцефального ствола, общих, наружных и внутренних сонных артерий.

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

Обсуждение

Представленные предварительные данные свидетельствуют, что ТЦЗ обладает потенциалом эффективности для индукционного лечения ТЦЗ при АТ, в том числе рефрактерного течения. Сле-

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

Локализация поражения	До лечения ТЦЗ (июль 2018 г.)	После 3 курсов ТЦЗ (февраль 2019 г.)	Через 7 мес. после лечения ТЦЗ (сентябрь 2019 г.)	После повторного курса ТЦЗ (май 2020 г.)
Брахиоцефальный ствол	Стеноз 55%	Стеноз 50-55%	Стеноз 65-75%	Стеноз 75%
Общая СА:				
справа	Стеноз 75-80%	Стеноз 75%	Стеноз 85%	Стеноз 77%
слева	Стеноз 60%	Стеноз 55%	Стеноз 70%	Стеноз 70%
Наружная СА:				
справа	Стеноз 40%	Стеноз 40%	Стеноз 70%	Стеноз 65%
слева	Стеноз 35%	Стеноз 35%	Стеноз 45%	Стеноз 45%
Подключичная артерия:				
справа	Стеноз 80%	Стеноз 85%	Стеноз 90%	Стеноз 85%
слева	Стеноз 65%	Стеноз 60%	Стеноз 65%	Стеноз 65%

дует отметить, что общепринятое определение рефрактерного АТ отсутствует: как правило, подразумевают повышение активности заболевания после снижения дозы ГК или персистенцию активности несмотря на использование по крайней мере одного цитостатика [2]. Турецкими исследователями [3] предложены критерии рефрактерного АТ: ангиографическое или клиническое прогрессирование, несмотря на проводимое лечение; доза преднизолона >7,5 мг/сут через 6 мес. лечения, несмотря на применение цитостатиков; новое оперативное вмешательство вследствие активности АТ; частые рецидивы (>3 в год); летальный исход, обусловленный активностью АТ.

Впечатление от высоких показателей общей эффективности лечения ТЦЗ при АТ (84,6%) усиливает факт успешного прекращения приема ГК у каждого десятого пациента и цитостатиков у каждого второго, в том числе при рефрактерном АТ. Возможность снижения дозы или отмены ГК и потенциал эффективности монотерапии ТЦЗ [17, 18, 23] открывают дополнительные перспективы у больных АТ, большинство которых составляют женщины молодого возраста. По данным крупного исследования S.Hong и соавт. [12], в ходе которого были проанализированы 240 беременностей у 96 пациенток с АТ, отмечено, что заболевание негативно влияет на исход беременности, активность АТ увеличивает риск акушерских и материнских осложнений, преимущественно вследствие артериальной гипертензии. В опубликованном анализе исходов беременности у женщин, получавших лечение ТЦЗ, отсутствуют свидетельства о повышенном риске аномалий плода, выявлено увеличение частоты преждевременных родов (31,2%), по сравнению с общей популяцией [12].

Важно отметить, что в результате лечения ТЦЗ окклюзия сосудов может быть обратима даже через несколько лет течения патологического процесса. Так, Y. Nakaoka и соавт. [23] и N. Nishimoto и соавт. [22] представили случаи АТ, при которых реканализация окклюзированных сосудов была достигнута после применения ТЦЗ через 4-5 лет персистенции активности заболевания.

В серии работ французской группы исследователей представлены сведения о трехлетней безрецидивной выживаемости при лечении ТЦЗ [24], которая составила 85,7%, превышая результаты стандартной иммуносупрессивной терапии (58,7%; $p=0,0025$). В двойном слепом РПКИ III фазы [23] на фоне поддерживающей терапии ТЦЗ безрецидивная выживаемость через 6 мес. состави-

ла 50,6% и была выше, чем в группе ПЛ (22,9%), но различия не были статистически достоверны ($p=0,0596$).

Обсуждая результаты РПКИ [23], следует учитывать особенности протокола с быстрым снижением ГК через месяц, не применяемым в клинической практике, что приближает схему лечения ТЦЗ к монотерапии. Также можно обсуждать влияние подкожного способа введения ТЦЗ, поскольку, по данным предварительного исследования, это оказывало негативный эффект [21], как и уменьшение дозы ТЦЗ. Кроме того, обсуждая результаты РПКИ, проведенного в Японии, нельзя не учитывать тот факт, что у больных АТ клиническое течение заболевания, включая распространенность поражения, варьирует в зависимости от географии и национальной принадлежности.

При оценке результатов лечения в предварительных исследованиях мы рассматривали общую эффективность, которая включала улучшение или достижение ремиссии, поскольку методы оценки активности АТ и формат представления сведений в источниках широко варьировали. Кроме того, адекватная оценка активности воспаления сосудистой стенки у больных АТ, получающих лечение ТЦЗ, действительно сложна. По данным Y.Seko и соавт. [15], несмотря на нормализацию уровней СРБ, СОЭ и исчезновение клинических признаков активности АТ на фоне лечения ТЦЗ, в одном из двух случаев результаты МРТ свидетельствовали о персистенции воспаления сосудов. По данным L.Pulsatelli и соавт. [21], назначавших по шесть инфузий ТЦЗ 10 больным АТ (9 из них – срефрактерным течением), клиническая ремиссия была достигнута у 70% пациентов, в то время как сочетание положительной динамики индекса клинической активности, лабораторных маркеров (СОЭ, СРБ) и данных инструментальных методов отмечалось реже, в 60% случаев.

Значение инструментальных исследований для установления диагноза АТ, уточнения локализации поражений и мониторинга активности трудно переоценить, однако и эти методы не всегда надежны [8]. Несмотря на то, что золотым стандартом для диагностики АТ по-прежнему остается инвазивная рентгеноконтрастная ангиография, она имеет свои недостатки, такие как лучевая нагрузка и необходимость применения контрастного вещества, а также не может быть использована для рутинного обследования.

Таким образом, накопленные данные предварительных клинических исследований, собственный опыт и двойное слепое РПКИ III фазы свиде-

тельствуют о перспективности инновационного индукционного и поддерживающего лечения АТ, связанного с ингибированием ИЛ-6, что требует дальнейшего уточнения с проведением более масштабных рандомизированных клинических исследований. Поскольку в настоящее время не существует универсального способа визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов при АТ, отдельные методы имеют определенное и взаимодополняющее значение. Мониторинг активности АТ на фоне лечения ГИБП должен включать комплексную оценку клинических данных, лабораторных маркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Выводы

Применение ГИБП, действие которых направлено на ингибирование ИЛ-6, следует рассматривать как потенциально эффективный и относительно безопасный инновационный (off-label) метод лечения АТ, в первую очередь при рефрактерном течении, непереносимости ГК и цитостатиков, других ГИБП или наличии противопоказаний к стандартной терапии.

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

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

Литература

1. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. Carmona F.D, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, et al; Spanish GCA Study Group; Italian GCA Study Group; Turkish Takayasu Study Group; Vasculitis Clinical Research Consortium. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-immunochip strategy. *Sci Rep.* 2019;7:439-53. doi: 10.1038/srep43953.
3. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2018;93:298-305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026
4. Carmona FD, Mackie SL, Martin JE, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2020;96:565-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.009
5. Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B*alleles in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2008;66 Suppl 1:121-6. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00159-4
6. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2019;69(5):774-8. doi: 10.1016/j.jcc.2016.07.009
7. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan — new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997;48(5):369-79. doi: 10.1177/000331979704800501
8. Direskeneli H, Aydin S. Z, Merkel P. A. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;29 Suppl 64:86-91.
9. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med.* 2020;44:259-65. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.015
10. Freitas D, Camargo C, Mariz H, et al. Takayasu arteritis: assessment of response to medical therapy based on clinical activity criteria and imaging techniques. *Rheumatol Int.* 2018;32:703-9. doi: 10.1007/s00296-010-1694-9
11. Fukui S, Ichinose K, Tsuji S, et al. Hypocholesterolemia predicts relapses in patients with Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol.* 2019;26(3):415-20. doi: 10.3109/14397595.2015.1083148
12. Hong S, Bae S, Ahn S, et al. Outcome of Takayasu arteritis with inactive disease at diagnosis: the extent of vascular involvement as a predictor of activation. *J Rheumatol.* 2018;42(3):489-94. doi:

- 10.3899/jrheum.140981
13. Maksimowicz-McKinnon K, Clark T, Hoffman G. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2017;56(3):1000-9. doi: 10.1002/art.22404
 14. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2019;168:3-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.022
 15. Seko Y, Sato O, Takagi A, et al. Restricted usage of T-cell receptor Va-Vp genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation.* 2016;93(10):1788-90. doi: 10.1161/01.cir.93.10.1788.
 16. Kong X, Sun Y, Ma L, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 34(3 Suppl 97):21-7. doi: 10.1007/s10067-016-3399-2
 17. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 21(6 Suppl 32):23-8.
 18. Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions. *Circulation.* 2019; 100(1):55-60. doi: 10.1161/01.cir.100.1.55
 19. Park M, Lee S, Park Y, Lee S. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology.* 2018;45(5):545-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
 20. Alibaz-Oner F, Yentur S P, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;33(2 Suppl 89):32-5.
 21. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;35 Suppl 103(1):102-10.
 22. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1197-200. doi: 10.1002/art.23373
 23. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
 24. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2019;132(18):1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321

НОСПЕЦИФИК АОРТОАРТЕРИТНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА ИНТЕРЛЕЙКИН 6 ИНГИБИТОРИ – ТОЦИЛИЗУМАБНИ ҚЎЛЛАШДА БИЗНИНГ ТАЖРИБА

Ш.И. Каримов¹, А.А. Ирناзаров², А.А. Юлбарисов¹, Х.К. Алиджанов¹, А.М. Ахматов¹, В.Э. Цай²,
А.А. Джалилов¹, Д.Х. Нурматов¹, Э.Р. Джураева², Ж.К. Матмуродов²

¹Республика хирургик ангионеврология ихтисослаштирилган маркази,
²Тошкент тиббиёт академияси

Хулоса:

Такаясу артериитини (ТА) даволаш усуллари янада такомиллаштириш зарурати, касаллик механизмлари ҳақидаги билимларни чуқурлашиши ва генетик жиҳатдан яратилган биологик препаратларни ревматология амалиётига жорий этилиши интерлейкин 6 (ИЛ-6) ни ингибирланиши билан боғлиқ бўлган ТА ни фармакотерапиясида янги йўналишни ривожланиши учун зарур шарт-шароитларни яратди.

Ушбу мақолада ТА нинг асоратланган кечишида тоцилизумаб (ТЦЗ) препаратини қўллаш бўйича ўзимизнинг иккита кузатувимиз келтирилган. Биринчи кузатувимизда узоқ вақт давомида ТА нинг асоратланган кечиши билан хасталанган ҳамда глюкокортикостероидларга интолеранс ҳолати мавжуд бўлган бемор аёлда ТЦЗни қўллаш касалликнинг активлигини назорат қилишга ёрдам берди. Иккинчи ҳолатда, ТА ва ўпкаларнинг ўчоқли сили бирга кечганда, 6 ой давомида силга қарши дори воситалари фониде ТЦЗ монотерапияси ТА ни назорат қилиш ва сил касаллигини тўлиқ даволашга имкон берди.

ИЛ-6 ингибиторларини қўллашни анъанавий даволаш усулига чидамли ёки унга қарши кўрсатмалар мавжуд бўлган ТА ни даволашнинг потенциал самарали ва нисбатан хавфсиз инновацион усули сифатида кўриб чиқиш лозим, бу эса ўз навбатида қўшимча янги изланишларни талаб қилади.

Калит сўзлар: Такаясу артериити; носпецифик аортоартериит; интерлейкин 6; тоцилизумаб.