

## ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ. ЧАСТЬ II

МАКАРЕНКО Е.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 31-39.

## GIANT CELL ARTERITIS. PART II

MAKARENKO E.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(5):31-39.

### Резюме.

Основу терапии гигантоклеточного артериита составляют глюкокортикостероиды. Для уменьшения риска осложнений, ассоциированных с их применением, может быть использована иммуносупрессивная терапия метотрексатом. В 2016 г. опубликованы рекомендации по ведению пациентов с гигантоклеточным артериитом, созданные Французской исследовательской группой по изучению васкулитов крупных сосудов (Groupe d'Étude Française des Artérites des gros vaisseaux, GEFA). Они касаются номенклатуры заболевания, классификационных критериев гигантоклеточного артериита, роли биопсии височной артерии и методов визуализации в диагностике этой патологии, способов выявления поражений аорты и ее ветвей, режима назначения глюкокортикостероидов, лечения осложнений гигантоклеточного артериита, показаний к применению иммунодепрессантов или таргетной биологической терапии, а также ведения пациентов с обострениями и рецидивами.

*Ключевые слова:* гигантоклеточный артериит, височный артериит, лечение, рекомендации.

### Abstract.

The basis for the therapy of giant cell arteritis is glucocorticosteroids. To reduce the risk of complications associated with their use, immunosuppressive therapy with methotrexate may be used. In 2016 recommendations for the management of patients with giant cell arteritis, elaborated by the French Research Group for the Study of Vasculitis of Large Vessels (Groupe d'Étude Française des Artérites des gros vaisseaux, GEFA), were published. They concern the nomenclature of the disease, the classification criteria of giant cell arteritis, the role of temporal artery biopsy and imaging methods in the diagnosis of this pathology, the methods used for detecting aorta and its branches lesions, the mode of glucocorticosteroids administration, the treatment of giant cell arteritis complications, indications for the use of immunosuppressants or targeted biotherapy as well as the management of patients with exacerbations and relapses.

*Key words:* giant cell arteritis, temporal arteritis, treatment, recommendations.

Гигантоклеточный артериит (ГКА) может сопровождаться такими серьезными осложнениями, как потеря зрения, возникновение инсульта или расслаивающая аневризма аорты. Эти осложнения могут быть предотвращены при своевременно начатом лечении заболевания [1-4]. Тактика ведения пациентов с ГКА обсуждается в ряде согласительных документов.

### Лечение гигантоклеточного артериита

#### Глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) в высокой дозе являются терапией выбора при ГКА и должны назначаться пациентам сразу же, как только устанавливается диагноз заболевания [4]. Раннее начало лечения имеет решающее значение при ГКА

для предотвращения необратимых ишемических осложнений, таких как острая потеря зрения или инсульт. Начало лечения не следует откладывать в ожидании результатов биопсии височной артерии, которая, тем не менее, должна быть выполнена как можно скорее [3, 5.] Характерно быстрое улучшение всех клинических проявлений после начала лечения [1-3]. Отсутствие существенной положительной динамики в состоянии пациентов через 5 дней лечения ГКС, даже при положительном результате биопсии височной артерии, ставит под сомнение правильность диагностики ГКА. Необходимо учесть, что это может быть также связано с наличием сопутствующих состояний [1].

При ГКА начальная доза ГКС по рекомендации EULAR составляет в пересчете на преднизолон 1 мг/кг/день, до 60 мг/сут. Начальная высокая доза должна поддерживаться в течение месяца. Одновременно с приемом ГКС рекомендуется также осуществлять профилактику стероидного остеопороза [5]. В соответствии с алгоритмом, представленным в рекомендациях Британского общества ревматологии (The British Society for Rheumatology, BSR) и Британского общества специалистов в области ревматологии (British Health Professionals in Rheumatology, BHPR) 2010 г., стартовая доза ГКС при неосложненном ГКА (отсутствии глазных симптомов и перемежающейся «хромоты» нижней челюсти) составляет 40 мг/сут, а в том случае, если имеются указанные осложнения – 60 мг/сут [2].

Появление положительной динамики в клинической картине заболевания наряду с нормализацией скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и содержания С-реактивного белка (СРБ) является основанием для постепенного снижения суточной дозы ГКС. Рекомендуется избегать альтернирующей терапии, т.к. такая тактика может привести к обострению заболевания [5]. При уменьшении дозы ГКС необходим тщательный контроль за состоянием пациентов, чтобы не пропустить возобновление симптомов ГКА [3]. Частота рецидивов при попытке отменить ГКС в течение 6 месяцев от начала лечения составляет 90% [6]. Медленное снижение дозы ГКС с меньшей вероятностью приводит к рецидиву заболевания [1]. В соответствии с рекомендациями BSR и BHPR дозу снижают на 10 мг каждые 2 недели до 20 мг, затем по 2,5 мг каждые 2-4 недели до 10 мг, затем по 1 мг каждые 1-2 месяца при условии, что нет признаков рецидива заболевания [2].

Следует отметить, что СОЭ и уровень СРБ не всегда коррелируют с активностью болезни. По-

вышение показателей острофазовых реакций в то время, когда отсутствуют симптомы заболевания, не является абсолютным показанием для увеличения дозы ГКС. В таких случаях предпочтительнее уменьшить скорость снижения дозы и продолжать внимательно следить за состоянием пациента. В то же время, доза ГКС должна быть увеличена, если симптомы болезни повторяются, даже в том случае, когда СОЭ или уровень СРБ остаются в пределах нормы. Средняя продолжительность терапии ГКС составляет 2-3 года, но лечение ГКА может продлеваться на несколько лет. Некоторые пациенты не могут прекратить прием ГКС из-за рецидивов заболевания, что наблюдается в половине случаев ГКА, а также вторичной надпочечниковой недостаточности [4]. Большинство рецидивов протекает не тяжело, но возможно развитие инсульта или потери зрения во время приема ГКС или после прекращения лечения [3].

Пациентам с сосудистыми осложнениями, такими как потеря зрения (кратковременная или постоянная), диплопия, транзиторные ишемические атаки или инсульт, назначается пульс-терапия высокими дозами ГКС, которые составляют 500-1000 мг/день метилпреднизолона внутривенно в течение трех последующих дней [3, 5]

Индивидуальные случаи заболевания существенно различаются, поэтому точные дозы ГКС и продолжительность лечения должны быть скорректированы с учетом клинических проявлений заболеваний и наличия побочных эффектов лекарственных средств. Выраженный системный воспалительный ответ в дебюте заболевания ассоциирован с длительным течением ГКА и частыми обострениями, что требует более высоких кумулятивных доз ГКС [3, 7].

#### *Ацетилсалициловая кислота*

Повышен ли риск сердечно-сосудистых заболеваний при ГКА, остается предметом дискуссий [8]. В то же время имеются исследования, которые показали более высокую частоту возникновения инфаркта миокарда, инсульта или заболеваний периферических сосудов у пациентов с ГКА в сравнении с контрольной группой лиц, особенно в первый месяц после постановки диагноза. Ретроспективные исследования позволили установить, что добавление к терапии ГКС низких доз аспирина ( $\leq 100$  мг/сут) снижает частоту потери зрения, инсульта и сердечно-сосудистых событий [9, 10]. По всей видимости, это связано с его антитромбоцитарным эффектом [1, 11]. Эксперты EULAR [5] рекоменду-

ют использовать аспирин в низких дозах (75-150 мг/день) всем пациентам с ГКА в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

#### **Адьювантная терапия иммунодепрессантами**

Длительный прием ГКС может сопровождаться такими осложнениями, как сахарный диабет, инфекции, катаракта, артериальная гипертензия, асептический некроз головки бедренной кости, желудочно-кишечные кровотечения и остеопороз, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, в случае возникновения рецидива ГКА может потребоваться повторное назначение высоких доз ГКС, что, в свою очередь, увеличивает риск негативных воздействий, связанных с их применением. Для повышения эффективности лечения и уменьшения побочных реакций ГКС в качестве дополнительной терапии были апробированы иммунодепрессанты [4, 12-14].

#### **Метотрексат**

Для пациентов, у которых неоднократно возникали обострения заболевания во время снижения дозы ГКС, был использован в качестве стероид-сберегающего агента метотрексат, хотя доказательства его эффективности неоднозначны [1, 3, 15]. Это наиболее изученная адьювантная терапия. Рекомендуемая доза метотрексата при ГКА составляет 10-15 мг в неделю. Установлено, что метотрексат, назначенный в дебюте болезни, может снизить частоту рецидивов и уменьшить суммарную дозу ГКС, но не оказывает существенного влияния на частоту побочных реакций [12, 16].

Метаанализ трех рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность метотрексата в качестве ГКС-сберегающего средства, при назначении в дозах от 7,5 мг до 15 мг в неделю показал снижение риска первого рецидива на 35% и риск повторного рецидива на 51%. Пациенты, получавшие метотрексат, имели более высокую вероятность отмены ГКС после 24 недели лечения. Кроме того, применение метотрексата привело к уменьшению кумулятивной дозы ГКС на 842 мг в течение 48 недель ( $p < 0,001$ ). В то же время отсутствовали преимущества в отношении неблагоприятных событий, связанных с лечением. Чаще всего регистрировались такие побочные реакции, как инфекции, нарушение тестов, отражающих функцию печени, переломы, диабет, злокачественные новообразования, воспаление

слизистой оболочки полости рта, тромбоцитопения и лейкопения [5, 12]. Следует помнить о том, что применение этого лекарственного средства может представлять угрозу для здоровья пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, почечной недостаточностью, гематологическими заболеваниями, а также употребляющих алкоголь в умеренных или значительных количествах [1].

При плохой переносимости метотрексата может быть назначен азатиоприн в дозе 2 мг/кг/сут или 150 мг/сут, эффективность которого также была продемонстрирована при ГКА [5, 17, 18].

#### **Микофенолата мофетил**

Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой ингибитор инозинмонофосфат дегидрогеназы, который известен как эффективный иммуносупрессивный препарат, рекомендованный для лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов и волчаночного нефрита [19, 20].

Имеются единичные сообщения о его применении у пожилых пациентов с ГКА при высоком риске побочных реакций, индуцированных приемом ГКС. ММФ использовался в качестве стероид-сохраняющего агента в дозе 2 г/день у трех пациентов с ГКА, нуждающихся в длительном лечении ГКС в высоких дозах, как дополнение к преднизолону. Все пациенты смогли быстрее, чем обычно, снизить дозу ГКС, при этом отсутствовали системные проявления, и не возникло рецидивов заболевания или новых глазных симптомов [4, 21]. Возможность применения ММФ при ГКА требует дальнейшего подтверждения.

#### **Циклофосфамид**

В нескольких исследованиях применялся циклофосфамид для индукции ремиссии при ГКА у пациентов, которые имели осложнения заболевания или зависимость от ГКС [22, 23].

Наиболее частыми побочными реакциями, которые появлялись при использовании этого лекарственного средства, были гематологические и инфекционные осложнения. В настоящее время назначение циклофосфамида в качестве агента первой линии в лечении ГКА ставится под сомнение из-за большого числа нежелательных явлений, связанных с его использованием, в то время как ГКА является заболеванием пожилых людей с низкой ранней смертностью [4, 24].

#### **Лефлуномид**

Лефлуномид является ингибитором синте-

за пиримидина, который используется в качестве эффективного болезнь-модифицирующего средства при ревматоидном и псориатическом артрите. Активный метаболит лефлуномида ингибирует созревание дендритных клеток, которые участвуют в патогенезе ГКА. Это приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов, в частности уровня ИЛ-6, который, как известно, повышен при ГКА, и считается ответственным за иницирование воспалительного каскада [25, 26]. Проведенные исследования показали, что лефлуномид является эффективным препаратом, позволяющим снизить дозу применяемых ГКС. Причиной прекращения лечения у части пациентов были диарея, сыпь и общее недомогание. Для уточнения роли лефлуномида в лечении ГКА требуются дополнительные исследования [4].

Эксперты BSR и BHPR рекомендуют рассмотреть возможность назначения адьювантной терапии метотрексатом или другими иммунодепрессантами при повторном рецидиве заболевания и невозможности снижения дозы ГКС. Предлагается начать лечение иммунодепрессантами при третьем рецидиве заболевания [2].

#### ***Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа***

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) эффективны при большом количестве воспалительных процессов, в том числе при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите [27]. В настоящее время отсутствуют доказательства того, что применение анти-ФНО-терапии имеет преимущество в лечении ГКА, несмотря на отдельные сообщения об успешном использовании этой группы лекарственных средств [4]. Эксперты EULAR не рекомендуют назначать ингибиторы ФНО- $\alpha$  пациентам с ГКА в связи с тем, то они не снижают риск рецидива заболевания в сравнении с монотерапией ГКС [5].

#### ***Тоцилизумаб***

В нескольких тематических исследованиях сообщалось о положительном влиянии тоцилизумаба при ГКА. Тоцилизумаб – это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов G1 (IgG1). Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R) [4]. В рандомизированном проспективном исследовании с участием 30

пациентов с ГКА сообщалось, что те, кто получал комбинацию тоцилизумаба и преднизолона, были способны прекратить лечение преднизолоном на 12 недель раньше, чем пациенты, получавшие только преднизолон. Тоцилизумаб назначался в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели внутривенно [28]. В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности тоцилизумаба, а также проводится испытание сирукумаба, полностью человеческого анти-ИЛ-6 (IgG1-каппа) с высоким сродством и специфичностью в отношении связывания человеческого ИЛ-6 [1].

#### ***Ритуксимаб***

Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, находящемуся на поверхности В-лимфоцитов. Ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G1 (IgG1 каппа). Описан хороший ответ на лечение ритуксимабом у пациента с ГКС-зависимым ГКА [29]. Однако по результатам исследования оценить его эффективность невозможно, т.к. одновременно проводилась терапия циклофосфамидом. Возможность использования ритуксимаба при ГКА является сомнительной в связи с тем, что он является блоком опосредуемого В-лимфоцитами воспаления, в то время как при ГКА ведущую роль играют Т-лимфоциты [4].

Эксперты BSR и BHPR не рекомендуют использовать биологическую терапию в лечении ГКА, т.к. она требует дальнейшего изучения [2].

#### ***Пеноксифиллин***

Предполагается положительная роль пентоксифиллина в лечении ГКА [30]. Пеноксифиллин является конкурентным неселективным ингибитором фосфодиэстеразы. Было показано, что он подавляет продукцию провоспалительного ИЛ-12 с последующим ингибированием ФНО- $\alpha$  и увеличением образования противовоспалительного ИЛ-10 и простагландина E2 [31]. Несмотря на потенциальную положительную роль пентоксифиллина в регуляции иммунных ответов типа 1, до настоящего времени не проводилось исследований по его использованию в лечении ГКА [4].

#### ***Хирургические методы лечения***

Некоторым пациентам с ГКА при вовлечении в патологический процесс аорты и периферических сосудов могут потребоваться хирур-

гические вмешательства, такие как баллонная ангиопластика и стентирование в случае сосудистых стенозов, а также протезирование при развитии аневризмы аорты [1, 4].

### **Мониторинг состояния пациентов**

Несмотря на то, что клинические проявления ГКА и лабораторные маркеры воспаления имеют тенденцию быстро реагировать на лечение ГКС, рецидивы и обострения заболевания часто возникают на фоне снижения дозы ГКС. При этом могут возобновиться симптомы ГКА и признаки ревматической полимиалгии. В рамках повседневного наблюдения следует спрашивать пациентов о появлении таких проявлений болезни, как головная боль, глазные симптомы, «хромота» нижней челюсти или повышение температуры. Важно не пропустить новое начало ишемических симптомов (обморок, транзиторная ишемическая атака или «хромота» конечности). Одной из задач ревматолога является обучение пациентов своевременному распознаванию симптомов обострения ГКА [2]. Физикальный осмотр должен включать оценку артериального давления на обеих руках, выслушивание шумов над сосудами и поиск клинических признаков рецидива. В соответствии с рекомендациями BSR и BHPR наблюдение за пациентами с ГКА следует осуществлять в 1, 3 и 6 неделю от начала заболевания, а затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев в течение первого года. При каждом посещении должны быть выполнены следующие исследования: полный анализ крови, определение СОЭ, уровня СРБ, мочевины, электролитов, и глюкозы [2]. Последующее наблюдение должно быть пожизненным. Рекомендуется скрининг возможных осложнений со стороны аорты с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) или магнитнорезонансной томографии (МРТ). Необходимо наблюдение пациентов офтальмологом, а также выполнение денситометрии костей для своевременного выявления стероидного остеопороза [1].

Итогом исследований, посвященных проблеме менеджмента пациентов с ГКА, которые обобщают и подытоживают имеющиеся в мировой литературе сведения, явились Рекомендации по ведению пациентов с гигантоклеточным артериитом, созданные в 2016 г. французской исследовательской группой по изучению васкулитов крупных сосудов (Groupe d'Étude Française des Artérites des gros vaisseaux, GEFA) [32].

Исследовательская группа, в состав которой входило 33 врача, была сформирована на основе

многодисциплинарного подхода. Целью GEFA явилось создание надежного руководства для практических врачей. Разработка рекомендаций продолжалась с февраля 2014 г. по май 2015 г. Степень согласия между членами группы оценивалась с помощью 5-балльной шкалы Лайкерта (Likert scale), в которой использовалось 5 градаций: полностью не согласен, не согласен, затрудняюсь ответить, согласен, полностью согласен. Рекомендация одобрялась, если были согласны  $\geq 80\%$  членов группы. В 15 положениях сформулирована 31 рекомендация. Они касаются номенклатуры заболевания, классификационных критериев ГКА, роли биопсии височной артерии и методов визуализации в диагностике этой патологии, способов выявления поражений аорты и ее ветвей, режима назначения ГКС, лечения осложнений ГКА, показаний к применению иммунодепрессантов или таргетной биологической терапии, дополнительных методов лечения, а также ведения пациентов с обострениями и рецидивами.

### **Рекомендации GEFA по ведению пациентов с гигантоклеточным артериитом**

Положение 1: терминология.

1а Рекомендовано использовать термин «гигантоклеточный артериит», или «гигантоклеточный артериит (Хортона)».

Положение 2: номенклатура и классификация.

2а ГКА следует определять как артериит аорты и/или ее ветвей у лиц старше 50-летнего возраста с вовлечением черепных артерий (клиническим или гистологическим) или органов зрения.

2b. В исследовательских целях для определения васкулита как ГКА следует использовать классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ACR).

Положение 3: клинический диагноз

3а Диагноз ГКА следует рассматривать преимущественно у пациентов старше 50 лет с вновь возникшей головной болью, перемежающейся «хромотой» нижней челюсти, аномалиями височных артерий, выявленными при физикальном осмотре или внезапном начале глазных симптомов.

3b. Не рекомендуется обосновывать диагноз достоверного ГКА, опираясь только на клинические признаки заболевания без проведения дополнительных диагностических тестов.

Положение 4: биопсия височной артерии.

4а Биопсию височной артерии необходимо выполнить для обоснования достоверного диагно-

за ГКА, но из-за этого не следует откладывать начало лечения, а отрицательные результаты биопсии не исключают диагноз ГКА.

4b Результаты биопсии височной артерии, характерные для ГКА, свидетельствуют об инфильтрации меди мононуклеарными клетками; дополнительно в инфильтрате выявляются гигантские клетки и/или эластофагия.

4с Стратегия первой линии должна основываться на односторонней биопсии височной артерии длиной не менее 1 см и исследовании многочисленных серийных срезов.

Положение 5: визуализация височной артерии.

5a Визуализация височной артерии при ультразвуковом доплеровском исследовании или МРТ не могут заменить биопсию височной артерии как диагностические методы первого выбора.

5b Ультразвуковое доплеровское исследование височных артерий должно выполняться опытным специалистом.

5с МРТ височных артерий не рекомендуется.

Положение 6: визуализация аорты и ее ветвей для диагностики ГКА.

6a. Клинический диагноз ГКА может подтверждаться КТ или МРТ сосудов, а также позитронно-эмиссионной томографией с 18флуородезоксиглюкозой, позволяющих выявлять аортит или артериит ветвей аорты, но методы визуализации аорты и ее ветвей не могут заменить биопсию височной артерии как исследования первого выбора.

Положение 7: биомаркеры.

7a Лабораторные исследования для диагностики ГКА должны включать определение количества СРБ и воспалительного маркера с более медленным ответом (СОЭ или фибриногена).

7b Не рекомендуется определять другие биомаркеры, кроме СРБ, СОЭ и фибриногена для диагностики ГКА или мониторинга активности заболевания.

Положение 8: поиск осложнений со стороны аорты.

8a КТ- или МРТ-скрининг осложнений со стороны аорты рекомендуется при установлении диагноза ГКА, затем каждые 2-5 лет, в том случае, если у пациента нет противопоказаний к оперативным вмешательствам на аорте.

Положение 9: глюкокортикоидная терапия неосложненного ГКА (то есть без офтальмологических проявлений и без аортита или артериита ветвей аорты)

9a Рекомендуется лечение неосложненно-

го ГКА пероральным преднизолоном в начальной дозе 0,7 мг/кг/день с постепенным снижением до 15-20 мг/день в течение 3 месяцев лечения, затем до 7,5-10 мг/сут через 6 месяцев, до 5 мг/день через 12 месяцев и отмена ГКС в течение 18-24 месяцев.

9b. Систематическое начало лечения с пульс-терапии внутривенным метилпреднизолоном не рекомендуется

Положение 10: лечение ГКА с офтальмологическими нарушениями.

10a В случае предполагаемого ГКА с временными или постоянными офтальмологическими нарушениями следует немедленно начать лечение с приема преднизолона внутрь в дозе 1 мг/кг/день или с внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 500-1000 мг/сут в течение 1-3 дней (с последующим переходом на пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/день).

10b Схема снижения дозы ГКС и продолжительность лечения ГКА с офтальмологическими проявлениями аналогичны тем, которые используются при неосложненном ГКА.

10с При ГКА с офтальмологическими проявлениями следует рекомендовать назначение аспирина в дозе 75-300 мг/сут.

Положение 11: лечение ГКА с аортоартериитом.

11a Лечение ГКА с бессимптомным вовлечением аорты или ее ветвей и отсутствием осложнений осуществляется ГКС в режиме, рекомендованном для неосложненного ГКА.

11b В том случае, если в дебюте ГКА имеются осложнения аортоартериита (дилатация, аневризма аорты или ее расслоение) или имеется клиническая симптоматика поражения (перемежающаяся хромота конечности или ишемия), может быть назначена начальная доза перорального преднизолона равная 1 мг/кг/день.

11с За исключением чрезвычайных ситуаций, реконструктивные операции на аорте должны быть запланированы после того, как уменьшится системная воспалительная реакция.

Положение 12: дополнительный иммунодепрессант или иммуномодулирующее лечение.

12a. Систематическое назначение иммунодепрессанта или иммуномодулирующего средства в случае недавно диагностированного ГКА не рекомендуется.

12b Дополнительная иммуносупрессия метотрексатом может быть рассмотрена у отдельных пациентов с недавно диагностированным ГКА, у которых терапия ГКС является серьезной проблемой.

Положение 13: таргетная биологическая терапия.

13а Назначение таргетной биологической терапии при ГКА не рекомендуется.

Положение 14: аспирин, антикоагулянты и статины.

14а. Низкие дозы аспирина (75-300 мг/день) должны быть рассмотрены для каждого пациента с недавно диагностированным ГКА после оценки отношения риск/польза; при офтальмологических нарушениях следует рекомендовать назначение аспирина в низкой дозе.

14b Систематическое назначение антикоагулянта или статина не рекомендуется.

Положение 15: лечение обострения и рецидива.

15а При первом обострении или рецидиве рекомендуется лечение ГКС в дозе, которая зависит от серьезности симптомов или, по крайней мере, необходимо вернуться к ранее эффективной дозе.

15b При неоднократных обострениях и рецидивах ГКА, а также у ГКС-зависимых пациентов, принимающих по 10-15 мг/сут преднизолона (или эквивалентного средства), может быть дополнительно назначен метотрексат; в случае неэффективности метотрексата можно рассматривать лечение тоцилизумабом.

15с. Чисто биологическое «обострение» или «рецидив» (изолированное повышение уровней воспалительных биомаркеров) не обязательно требует увеличения дозы ГКС или присоединения альтернативной терапии, но, тем не менее, необходимо более тщательное наблюдение за пациентами.

## Прогноз

В большинстве случаев продолжительность жизни пациентов с ГКА не отличается от таковой в популяции. В то же время следует учитывать, что ГКА может быть ассоциирован с повышенным риском возникновения инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических сосудов и развитием слепоты. Осложнения ГКА возникают преимущественно в течение первого месяца после установления диагноза. Значимое влияние на качество жизни оказывают неблагоприятные эффекты, связанные с использованием ГКС. Самой частой побочной реакцией является развитие кушингоидного синдрома. Кроме того, у пациентов, принимающих ГКС, в 3 раза повышен риск развития переломов, диабета, инфекции и катаракты [1].

## Заключение

Назначение ГКС в высоких дозах является эффективным методом лечения ГКА, позволяющим при своевременном назначении предотвратить развитие осложнений. Для снижения риска побочных реакций, ассоциированных с применением ГКС, особенно у пожилых пациентов, может быть использована глюкокортикостероид-сберегающая терапия иммунодепрессантами. В качестве перспективного направления в лечении ГКА рассматривается терапия генно-инженерными биологическими средствами, в частности такими, как ингибирование интерлейкина-6 тоцилизумабом.

## Литература

- Hoffman, G. S. Giant Cell Arteritis / G. S. Hoffman // *Ann. Intern. Med.* – 2016 Nov. – Vol. 165, N 9. – P. ITC65–ITC80.
- BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis / B. Dasgupta [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010 Aug. – Vol. 49, N 8. – P. 1594–1597.
- Nesher, G. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update / G. Nesher, G. S. Breuer // *Rambam Maimonides Med. J.* – 2016 Oct. – Vol. 7, N 4.
- New developments in giant cell arteritis / L. Frohman [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2016 Jul-Aug. – Vol. 61, N 4. – P. 400–421.
- EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / C. Mukhtyar [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 Mar. – Vol. 68, N 3. – P. 318–323.
- A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis / G. S. Hoffman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002 May. – Vol. 46, N 5. – P. 1309–1318.
- Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease / G. Nesher [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008 May-Jun. – Vol. 26, N 3, suppl. 49. – P. S30–S34.
- Ungprasert, P. Coronary artery disease in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis / P. Ungprasert, M. J. Koster, K. J. Warrington // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2015 Apr. – Vol. 44, N 5. – P. 586–591.
- Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis / G. Nesher [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004 Apr. – Vol. 50, N 4. – P. 1332–1337.
- Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis / M. S. Lee [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006 Oct. – Vol. 54, N 10. – P. 3306–3309.
- Nesher, G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis / G. Nesher // *J. Autoimmun.* – 2014 Feb-Mar. – Vol. 48/49. – P. 73–75.
- Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis / A. D. Mahr [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007 Aug. – Vol. 56, N 8. – P. 2789–2797.
- Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes / A. Proven [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003 Oct. – Vol. 49, N 5. – P. 703–708.
- Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for

- elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases / S. Sciascia [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2012 Jun. – Vol. 24, N 3. – P. 273–277.
15. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. Caporali [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141, N 7. – P. 493–500.
  16. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. A. Jover [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001 Jan. – Vol. 134, N 2. – P. 106–114.
  17. De Silva, M. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgiarheumatica: a double-blind study / M. De Silva, B. L. Hazleman // *Ann. Rheum. Dis.* – 1986 Feb. – Vol. 45, N 2. – P. 136–138.
  18. Гигантоклеточный артериит: трудности диагностики и методы лечения / А. Д. Мешков [и др.] // *Клин. фармакология и терапия.* – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 48–54.
  19. Lourdudoss, C. Mycophenolate mofetil in the treatment of SLE and systemic vasculitis: experience at a single university center / C. Lourdudoss, Rv. Vollenhoven // *Lupus.* – 2014 Mar. – Vol. 23, N 3. – P. 299–304.
  20. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement / W. Hu [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008 Apr. – Vol. 23, N 4. – P. 1307–312.
  21. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases / S. Sciascia [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2012 Jun. – Vol. 24, N 3. – P. 273–277.
  22. Treatment of giant cell arteritis with cyclophosphamide pulses / S. de Vita [et al.] // *J. Intern. Med.* – 1992 Oct. – Vol. 232, N 4. – P. 373–375.
  23. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres / J. Look [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012 Jan-Feb. – Vol. 30, N 1, suppl. 70. – P. S70–S76.
  24. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis / L. Quartuccio [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012 Sep. – Vol. 51, N 9. – P. 1677–1686.
  25. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series / T. Adizie [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2012 Sep. – Vol. 66, N 9. – P. 906–909.
  26. Diamantopoulos, A. P. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series / A. P. Diamantopoulos, H. Hetland, G. Myklebust // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 120638.
  27. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab / M. M. Ahmed [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2007 Aug. – Vol. 26, N 8. – P. 1353–1355.
  28. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / P. M. Villiger [et al.] // *Lancet.* – 2016 May. – Vol. 387, N 10031. – P. 1921–1927.
  29. Bhatia, A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis / A. Bhatia, P. J. Ell, J. C. Edwards // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005 Jul. – Vol. 64, N 7. – P. 1099–1100.
  30. Fernández-Fernández, F. J. Might pentoxifylline have a role as adjuvant therapy for patients with giant cell arteritis? / F. J. Fernández-Fernández // *Drugs Aging.* – 2011 Oct. – Vol. 28, N 10. – P. 847.
  31. Inhibition of human interleukin-12 production by pentoxifylline / D. R. Moller [et al.] // *Immunology.* – 1997. – Vol. 91, N 2. – P. 197–203.
  32. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA) / B. Bienvu [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2016 Mar. – Vol. 37, N 3. – P. 154–165.

Поступила 04.09.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

## References

1. Hoffman GS. Giant Cell Arteritis / G. S. Hoffman. *Ann Intern Med.* 2016 Nov;165(9):ITC65-ITC80. doi: 10.7326/AITC201611010
2. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Aug;49(8):1594-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq039a
3. Neshar G, Breuer GS. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update. *Rambam Maimonides Med J.* 2016 Oct;7(4). doi: 10.5041/RMMJ.10262
4. Frohman L, Wong AB, Matheos K, Leon-Alvarado LG, Danesh-Meyer HV. New developments in giant cell arteritis. *Surv Ophthalmol.* 2016 Jul-Aug;61(4):400-21. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.01.001
5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):318-23. doi: 10.1136/ard.2008.088351
6. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002 May;46(5):1309-18. doi: 10.1002/art.10262
7. Neshar G, Neshar R, Mates M, Sonnenblick M, Breuer GS. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S30-4.
8. Ungprasert P, Koster MJ, Warrington KJ. Coronary artery disease in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Apr;44(5):586-591. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.010
9. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1332-7. doi: 10.1002/art.20171
10. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct;54(10):3306-9. doi: 10.1002/art.22141
11. Neshar G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:73-5. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.017
12. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, et al. Adjuvantive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007

- Aug;56(8):2789-97. doi: 10.1002/art.22754
13. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct;49(5):703-8. doi: 10.1002/art.11388
  14. Sciascia S, Piras D, Baldovino S, Russo A, Naretto C, Rossi D, Alpa M, et al. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Jun;24(3):273-7.
  15. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004 Oct;141(7):493-500.
  16. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 Jan;134(2):106-14.
  17. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgiarheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986 Feb;45(2):136-8.
  18. Meshkov AD, Novikov PI, Fomin VV, Moiseev SV. Giant cell arteritis: difficulties in diagnosis and treatment methods. *Klin Farmakologiya Terapiia.* 2014;23(2):48-54. (In Russ.)
  19. Lourdudoss C, Vollenhoven Rv. Mycophenolate mofetil in the treatment of SLE and systemic vasculitis: experience at a single university center. *Lupus.* 2014 Mar;23(3):299-304. doi: 10.1177/0961203313519158
  20. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1307-12. doi: 10.1093/ndt/gfm780
  21. Sciascia S, Piras D, Baldovino S, Russo A, Naretto C, Rossi D, et al. Mycophenolate mofetil as steroid-sparing treatment for elderly patients with giant cell arteritis: report of three cases. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Jun;24(3):273-7.
  22. de Vita S, Tavoni A, Jeracitano G, Gemignani G, Dolcher MP, Bombardieri S. Treatment of giant cell arteritis with cyclophosphamide pulses. *J Intern Med.* 1992 Oct;232(4):373-5.
  23. Looock J, Henes J, Kötter I, Witte T, Lamprecht P, Schirmer M, et al. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S70-6
  24. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, et al. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Sep;51(9):1677-86. doi: 10.1093/rheumatology/kes127
  25. Adizie T, Christidis D, Dharmapaliah C, Borg F, Dasgupta B. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series. *Int J Clin Pract.* 2012 Sep;66(9):906-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02981.x
  26. Diamantopoulos AP, Hetland H, Myklebust G. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series. *Biomed Res Int.* 2013;2013:120638. doi: 10.1155/2013/120638
  27. Ahmed MM, Mubashir E, Hayat S, Fowler M, Berney SM. Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2007 Aug;26(8):1353-5. doi: 10.1007/s10067-006-0375-2
  28. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016 May;387(10031):1921-7.
  29. Bhatia A, Ell PJ, Edwards JC. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jul;64(7):1099-100. doi: 10.1136/ard.2005.036533
  30. Fernández-Fernández FJ. Might pentoxifylline have a role as adjuvant therapy for patients with giant cell arteritis? *Drugs Aging.* 2011 Oct;28(10):847. doi: 10.2165/11596480-000000000-00000
  31. Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Trinchieri G, Karp CL. Inhibition of human interleukin-12 production by pentoxifylline. *Immunology.* 1997;91(2):197-203.
  32. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne.* 2016 Mar;37(3):154-65. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.015

Submitted 04.09.2017

Accepted 10.10.2017

#### Сведения об авторах:

Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет.

#### Information about authors:

*Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No. 2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК. E-mail: makarenkoe@tut.by – Макаренко Елена Владимировна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No. 2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: makarenkoe@tut.by – Elena V. Makarenko.