

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «16» августа 2023 года
Протокол №186

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1.1 Код (ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
M31.4	Синдром дуги аорты (Такаясу).

1.2 Дата разработки и пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр 2022 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

EULAR	-	Европейская лига против ревматизма
PreS	-	Европейское общество детских ревматологов
PRINTO	-	Международная педиатрическая ревматологическая организация по клиническим исследованиям
АД	-	артериальное давление
АНФ	-	антинуклеарный фактор
АКА	-	Американская кардиологическая ассоциация
ГК	-	глюкокортикостероиды
ГИБП	-	генно-инженерные биологические препараты
ИАПФ	-	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КТ	-	компьютерная томография
ЛС	-	лекарственные средства
ЛФК	-	лечебная физкультура
МК	-	митральный клапан
МНН	-	международное непатентованное название
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
МНО	-	международное нормализованное отношение
НАА	-	неспецифический аортоартериит
НПВП	-	нестероидные противовоспалительные препараты
РОГК	-	рентгенограмма органов грудной клетки
СД	-	суточная доза
СН	-	сердечная недостаточность
СОЭ	-	скорость оседания эритроцитов

СРБ	-	С-реактивный белок
СМАД	-	суточное мониторирование АД
ХСН	-	хроническая сердечная недостаточность
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
УЗДГ	-	ультразвуковая доплерография
ФНО	-	фактор некроза опухоли
ЭКГ	-	электрокардиография
ЭхоКГ	-	эхокардиография

1.4 Пользователи протокола: педиатры, ревматологи, кардиологи, врачи общей практики, ангиохирурги, нефрологи, урологи, хирурги.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественный (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение: Неспецифический аортоартериит – деструктивно-продуктивный сегментарный аортит и субаортальный панартериит богатых эластическими волокнами артерий с возможным поражением коронарных и легочных ветвей. Характеризуется неспецифическим продуктивным воспалением стенок аорты, ее ветвей с облитерацией их устьев, а также крупных артерий мышечного типа [2-4].

Синонимы: синдром дуги аорты (Такаясу), болезнь отсутствия пульса, болезнь Такаясу, артериит Такаясу [2-4].

1.8 Классификация:

По локализации поражения различают 5 типов неспецифического аортоартериита (Takayasu Conference, 1994) [4]:

I тип – дуга аорты и отходящие от нее артерии;

IIa тип – восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви;

IIb тип – восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви, нисходящий грудной отдел;

III тип – нисходящий грудной, брюшной отделы аорты и (или) почечная артерии;
 IV тип – брюшной отдел аорты и (или) почечные артерии;
 V тип – смешанный вариант типов IIb и IV.

Если в патологический процесс вовлечены легочные и/или венечные артерии, то к установленному типу заболевания добавляют соответствующие пораженные артерии.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии [2-9]:

NB! Диагноз артериита Такаясу важно установить как можно раньше – *в острой фазе*. Неспецифические признаки системного воспаления (*системная, престенотическая фаза*) продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев и крайне важно начать лечение в острой фазе, чтобы избежать развития стенозов, аневризм, тромбозов в сосудах, ишемии органов и неблагоприятного исхода [2-9].

● жалобы и анамнез:

<i>в острой фазе</i>	<i>в хронической фазе</i>
• субфебрилитет или немотивированные фебрильные «свечи»; • усталость, ощущение общей слабости; • боль в мышцах и суставах; • головные боли; • потеря массы тела; • сыпь	• перемежающаяся хромота; • боль в животе; • рецидивирующие боли за грудиной, связанные с поражением грудного отдела аорты или легочной артерии

● физикальное обследование:

<i>в острой фазе</i>	<i>в хронической (стенотической) фазе – признаки окклюзии сосудов и ишемии</i>
• потеря массы тела; • симптомы миокардита; • симптомы сердечной недостаточности; • ±артериальная гипертензия; • симптомы вальвулита с поражением митрального и/или аортального клапана;	Синдром недостаточности периферического кровотока – отражает ишемию ниже места стеноза или окклюзии крупной магистральной артерии: • асимметрия или отсутствие пульса и АД; • локальные сосудистые шумы над артериями; • локализованная боль при пальпации пораженных артерий; • ощущение усталости и онемения пальцев; • боли при нагрузке в одной или обеих руках (при поражении подключичных) или ногах (подвздошных/бедренных артерий); • боли в спине (при поражении позвоночных артерий). Кардиоваскулярный синдром – обусловлен артериальной обструкцией и развитием коллатерального кровообращения:

• инфаркт миокарда; • возможны узловатая эритема или геморрагии на коже	• тахикардия; • расширение левой границы сердца; • систолический шум в проекции митрального и/или аортального клапана; • гипертрофия мышц левых отделов сердца; • сосудистые шумы над крупными сосудами (сонными, подключичными, брюшной аортой); • сердечная недостаточность; • симптомы коронарита и инфаркта (у детей редко). Синдром артериальной гипертензии – является следствием стеноза почечных артерий: • артериальная (системная) гипертензия. Цереброваскулярный синдром - является следствием поражения сосудов области дуги аорты, и ее сонных и брахиоцефальных ветвей (ишемии) + артериальной гипертензии: • головная боль; • головокружение, обмороки; • судороги; • транзиторные ишемические атаки, инсульт; • снижение остроты зрения (диплопия, нечеткое зрение, амавроз, выпадение полей зрения); • при осмотре глазного дна: сужение артерий, расширение вен, артериовенозные анастомозы, микроаневризмы периферической сетчатки, кровоизлияния в сетчатку, атрофия зрительного нерва. Абдоминальный синдром – обусловлен поражением брюшной аорты и мезентериальных сосудов: • боли в животе; • рвота; • диарея; • пульсирующее образование и сосудистый шум в брюшной полости (при аневризме брюшной аорты). Легочный синдром/легочная гипертензия (редко у детей): • кашель; • кровохарканье; • рецидивирующие пневмонии.
--	--

● **лабораторные исследования:**

<i>в острой фазе</i>	<i>в хронической фазе</i>
Клинический анализ крови: увеличение СОЭ (30-50-70 мм/час), нейтрофильный лейкоцитоз, умеренная анемия, тромбоцитоз.	При отсутствии рецидива НАА клинический анализ крови – без признаков воспалительной реакции.

Биохимические и иммунологические исследования крови: повышение концентрации СРБ, положительный результат теста на антитела к кардиолипину; значительное повышение уровней ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18; повышение концентраций мочевины, креатинина и калия (в случае почечной недостаточности), повышение уровня трансаминаз, гипоальбуминемия, поликлональная гиперглобулинемия.	При отсутствии рецидива НАА биохимические и иммунологические исследования крови – без признаков воспалительной реакции.
--	--

● **инструментальные исследования:**

<i>в острой фазе</i>	<i>в хронической фазе</i>
ЭКГ признаки: • миокардита; • коронарита; • перегрузки левых отделов сердца	ЭКГ признаки: • гипертрофии миокарда левого желудочка при системной артериальной гипертензии; • гипертрофии миокарда правого желудочка при легочной гипертензии
ЭхоКГ признаки и дуплексное сканирование: • миокардита; • вальвулита с поражением митрального и/или аортального клапана; • равномерное концентрическое сужение сосуда; • инфаркт миокарда (у детей редко)	ЭхоКГ, УЗ – доплерография и дуплексное сканирование: • гипертрофия миокарда левого желудочка при системной артериальной гипертензии; • гипертрофия миокарда правого желудочка при легочной гипертензии; • дилатация отделов сердца; • признаки поражения клапанов сердца (митральной и/или аортальной недостаточности); • нарушение функций сердца; • признаки утолщения стенок сосудов, стенозов, аневризм, тромбов; • цветное доплеровское УЗИ- типичное гомогенное утолщение стенки сосудов и нарушения кровотока, стенозы, аневризмы
РОГК: • кардиомегалия	РОГК: • деформация сосудисто-интерстициального легочного рисунка; • кардиомегалия; • признаки поражения клапанов сердца
цветное доплеровское УЗИ: -типичное гомогенное утолщение стенки	КТ органов грудной и брюшной полости, головы, МР-КТ-ангиография сосудов: • изменение размеров органов, плотности паренхимы при нарушении кровотока;

сосудов; -±нарушения кровотока	• сужение сосудов, утолщение стенок сосудов, стенозы, тромбы. Рентгеноконтрастная ангиография: • выявление аневризм; • утолщение стенок сосудов, стенозов, тромбов
--------------------------------------	---

Диагностические критерии постановки диагноза:

Диагноз неспецифического аортоартериита устанавливается на основании критериев Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной педиатрической ревматологической организации по клиническим исследованиям (PRINTO) и Европейского общества детских ревматологов (PreS), 2010 (табл. 1).

Таблица 1-**Диагностические критерии неспецифического аортоартериита у детей (EULAR/PRINTO/PreS, 2010)** [10,11].

№ п/п	Критерий	Определение
1	Синдром отсутствия пульса	Асимметрия пульса на конечностях, отсутствие пульса на одной или двух лучевых или других артериях.
2	Несоответствие артериального давления	Разница систолического АД на правой и левой конечности > 10 мм рт.ст.
3	Патологические сосудистые шумы	Грубые шумы, определяемые при аускультации над сонными, подключичными, бедренными артериями, брюшной аортой
4	Синдром артериальной гипертензии	Развитие стойкого повышения АД (> 95-го перцентиля по росту) в течение болезни.
5	Увеличение СОЭ и СРБ	Стойкое повышение СОЭ > 20 мм/час и концентрации СРБ выше нормы.

Примечание: Диагноз неспецифического аортоартериита устанавливают при ангиографическом подтверждении патологии аорты: аневризма/дилатация, стенозы, окклюзия или истончение стенки аорты, ее главных ветвей или легочных артерий (при исключении других причин повреждения) в сочетании с 1 из 5 перечисленных критериев.

Показания для консультации специалистов:

- ревматолога - наличие любых клинических проявлений, позволяющих заподозрить системный васкулит;
- невропатолога - выявление неврологических симптомов;
- офтальмолога – при поражении глаз;
- кардиолога – при высокой артериальной гипертензии, формировании ХСН, вторичной легочной гипертензии, нарушении функций сердца с целью согласования тактики лечения;
- фтизиатра – при тубинфицированности с целью согласования тактики лечения и назначения противотуберкулезной терапии;

- сосудистого хирурга – с целью согласования диагностической тактики ведения и лечения;
- отоларинголога, стоматолога – с целью исключения хронических очагов инфекции лор-органов и необходимость санации зубов;
- инфекциониста – при дифференциальной диагностике лихорадки неясного генеза;
- уролога/нефролога – при поражении почек;
- детского хирурга – при выраженном абдоминальном синдроме с целью решения вопроса необходимости оперативного лечения.

2.2 Диагностический алгоритм:

Алгоритм диагностики неспецифического аortoартериита:

В острой фазе:

Жалобы/анамнез:

- субфебрилитет или немотивированные фебрильные «свечи»
- усталость, ощущение общей слабости
- боль в мышцах и суставах
- головные боли
- потеря массы тела
- ночная потливость
- сыпь

Осмотр:

- потеря массы тела
- симптомы миокардита
- симптомы сердечной недостаточности
- ± артериальная гипертензия
- симптомы поражения МК и/или АК
- симптомы коронарита

Лабораторные исследования:

- увеличение СОЭ, СРБ, ФНО-α, ИЛ6, ИЛ-8, ИЛ18

Инструментальные исследования:

ЭКГ признаки:

- миокардита, коронарита
- перегрузки левых отделов сердца

ЭхоКГ признаки:

- миокардита
- вальвулита с поражением МК и/или АК
- инфаркт миокарда

УЗДГ:

- признаки утолщения стенок
- ± нарушения кровотока сосудов
- равномерное концентрическое сужение сосудов

РОГК: кардиомегалия

В хронической фазе:

Жалобы/анамнез:

- повышенная слабость в руках
- перемежающаяся хромота
- боль в животе
- головные боли
- головокружение, обмороки

Осмотр:

- ослабление/отсутствие пульса и/или хромота
- разница в АД более 10 мм.рт.ст.
- шум при аускультации сосудов
- артериальная гипертензия

Инструментальные исследования:

ЭКГ признаки:

- гипертрофии миокарда ЛЖ при АГ
- гипертрофии миокарда ПЖ при ЛГ.

ЭхоКГ признаки:

- гипертрофии миокарда ЛЖ при АГ
- гипертрофии миокарда ПЖ при ЛГ
- дилатация отделов сердца
- признаки НМК и/или НАК
- нарушение функций сердца

УЗДГ:

- признаки утолщения стенок сосудов, стенозов, аневризм, тромбов.

Ангиографическое подтверждение патологии аорты:

- аневризма/дилатация, стенозы, окклюзия или истончение стенки аорты и ее ветвей

Наличие вышеуказанных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных изменений → Диагноз НАА (острая или хроническая фаза)

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [2-9]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острая ревматическая лихорадка	В дебюте перенесенная острая стрептококковая инфекция (ангина, скарлатина и др.).	Клинический анализ крови и мочи, бактериологическое исследование мазка из глотки, серологическое исследование крови для выявления антистрептококковых антител, ЭКГ, ЭхоКГ.	Развивается через 1,5-2 недели после острой стрептококковой инфекции. Могут наблюдаться асимметричный преходящий летучий полиартрит, хорея, кольцевидная эритема, абдоминальный синдром, гломерулонефрит.
Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха)	Наличие полиморфной сыпи.	Консультация гематолога.	Отмечается геморрагическая сыпь симметрично на нижних конечностях, крупных суставах, ягодицах. Абдоминальный и почечный синдромы развиваются в первые дни заболевания.
Узелковый полиартериит	Артериальная гипертензия.	Измерение АД на всех конечностях.	Не свойственны асимметрия или отсутствие пульса и АД, сердечная недостаточность. Характерны ливедо, узелки, некрозы кожи и слизистых оболочек, полиневрит.
Инфекции	Клинические и лабораторные симптомы воспаления.	Консультация инфекциониста.	Симптомы, характерные для детских, зоонозных и др. инфекций
Неопластические процессы	Тяжелое общее состояние, миалгии, оссалгии.	Консультация онколога.	Сочетается с типичными гематологическими и рентгенологическими изменениями.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение [2-5]:

- Режим* - В острую фазу НАА постельный либо следует ограничивать двигательный режим. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

- *Диета* - при кортикостероидной терапии усилить белковую, калиевую, богатую витаминами, с ограничением соли и углеводов диету [5]. Употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

- *Лечебная физкультура (ЛФК)*

Лечебную физкультуру необходимо проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

3.2 Медикаментозное лечение [2-5, 12-26]: смотреть пункт 5.3

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды - синтетический глюкокортикоид, дегидрированный аналог гидрокортизона	Преднизолон	- в дозе 1–2 мг/кг/сут (2/3 СД в первой половине дня), внутрь.	В
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон	- пульс-терапия в дозе 20-30 мг/кг/ в/в введение в течение 3-х последовательных дней	В
Противоопухолевое средство алкилирующего действия	Циклофосфамид	- в дозе 0,5-0,75 мг/ м ² 1 раз в 2 недели или 500-1000 мг/м ² (максимально 1,2 гр) - внутривенное введение	В
Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов. Иммунодепрессант из группы антиметаболитов	Метотрексат	- в дозе 15 мг/м ² (0,5-1,0 мг/кг) внутрь, подкожно еженедельно	В
Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG ₁	Тоцилизумаб	- у детей с массой < 30 кг в/в из расчета 12мг/кг 1раз в 4 недели; - у детей с массой > 30 кг в/в из расчета 8мг/кг 1раз в 4 недели, подкожно.	В
Фактора некроза опухоли-альфа ингибиторы	Инфликсимаб	- 3–5 мг/кг на введение по схеме 0–2–6 недель, затем каждые 8 недель	С
Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство. Химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20	Ритуксимаб	- в дозе 375 мг/м ² на введение, в/в в течение 4 последовательных недель	С

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного	Способ применения	Уровень доказательности
-------------------------------	--------------------	-------------------	-------------------------

	средства		ности
НПВС	Ацетилсалициловая кислота	- 75 мг в 1 прием	С
Иммунодепрессант из группы антиметаболитов	Азатиоприн	- в дозе 2-3 мг/кг/сут внутрь	А
Иммунодепрессивное средство, мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ)	Микофенолата мофетил	- в дозе 600 мг/м ² 2 раза в день внутрь	С
Комбинированный противомикробный препарат состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма	Сульфаметоксазол и триметоприм	- 15мг/кг/сут	С

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

- посещение ревматолога не реже 1 раза в 3 месяца;
- каждые 3 месяца контроль общеклинических биохимических анализов крови;
- мониторинг клинико-лабораторной активности НАА, распознавание осложнений лекарственной терапии;
- консультации других специалистов (по показаниям) на амбулаторном этапе лечения;
- своевременная госпитализация в случае обострения заболевания.

3.5 Индикаторы эффективности лечения безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- уменьшение активности и прогрессирования заболевания;
- улучшение клинического состояния: уменьшение выраженности собственно ишемических проявлений, сосудистых болей;
- снижение/нормализация АД;
- улучшения качества жизни.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ОТДЕЛЕНИЕ / ЦЕНТР РЕВМАТОЛОГИИ:

4.1 показания для плановой госпитализации:

- определение протокола лечения в ремиссии;
- рецидив заболевания;
- развитие лекарственных осложнений;
- необходимость хирургического вмешательства.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- дебют НАА;

- уточнение/верификации диагноза, подбор терапии (индукция ремиссии), оценка прогноза и тактики ведения;
- появление признаков прогрессирования и осложнения заболевания.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ.

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение:

- *Режим* - В **острую** фазу НАА постельный либо следует ограничивать двигательный режим. Рекомендуются сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

- *Диета* - при кортикостероидной терапии усилить белковую, калиевую, богатую витаминами, с ограничением соли и углеводов диету [12]. Употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

- *Лечебная физкультура (ЛФК)*

Лечебную физкультуру необходимо проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

5.3 Медикаментозное лечение [2-5, 12-26]:

Для верификации диагноза, дебют синдрома дуги аорты (Такаясу), подбор терапии (индукция ремиссии), оценки прогноза и тактики ведения.

Медикаментозное лечение (в зависимости от степени тяжести и фазы заболевания):

- Для лечения ***острой (активной) фазы*** синдрома дуги аорты (Такаясу) используют глюкокортикоиды длительным курсом *рекомендованные ревматологом* детского специализированного ревматологического отделения. Максимальную дозу ГК дают до исчезновения клинических и лабораторных признаков активности процесса, затем суточную дозу медленно уменьшают до поддерживающей дозы 15-10мг/сутки (по преднизолону). Иммуносупрессивную терапию при в/венной инфузии (пульс-терапии), инициированную в специализированном ревматологическом отделении, необходимо проводить в условиях стационара или дневного стационара. Для индукции ремиссии (3-6 мес.) применяют глюкокортикоиды в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (циклофосфамид, метотрексат). При рефрактерном течении, непереносимости ГК и цитостатиков или наличии противопоказаний к стандартной терапии целесообразно назначать ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухолей (инфликсимаб, этанерцепт) [15,16,18,23], ингибиторы ИЛ-6 (Тоцилизумаб) с метотрексатом [19-23], противоопухолевое и иммуномодулирующее средство (ритуксимаб) [17,23].

- В ***хронической фазе*** больной получает поддерживающие дозы ГК и метотрексат в течение 1-2 лет, при отсутствии активности процесса базисную терапию отменяют. По показаниям назначают курсы лечения сосудистыми средствами.

Основные лекарственные средства, используемые на стационарном уровне, применяются в комбинации при наличии в клинической картине симптомов синдрома дуги аорты (Такаясу), декомпенсации ХСН, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии, являющихся проявлением/осложнением синдрома дуги аорты (Такаясу).

Глюкокортикоиды – патогенетические препараты, оказывают противовоспалительный и гипосенсибилизирующий эффект. Рекомендуется комбинировать *лечебные дозы* один из ГК (преднизолон, метипред) + один из иммуносупрессантов (циклофосфамид, метотрексат или др.) + один из гипотензивных препаратов (блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов). ***При рефрактерности к стандартной иммуносупрессивной терапии, рецидивирующем течении артериита Такаясу, для снижения суммарной дозы ГК или зависимости от ГК необходимо подключение ГИБП*** (тоцилизумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, этанерцепт) [19-23].

У пациентов с рецидивирующим течением артериита Такаясу и зависимостью от глюкокортикостероидов проведена оценка эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) – инфликсимаба и этанерцепта. Ответ на терапию ингибиторами ФНО составил 74–90%, при этом удавалось снизить дозу и впоследствии отменить ГК у большинства пациентов [15,16,18,23]. У пациентов с артериитом Такаясу имеет место повышенный уровень фактора некроза опухоли и интерлейкина-6. И в этой связи получены данные об эффективности у пациентов с артериитом Такаясу ритуксимаба (моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов) [17] и толицизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6) [19-23].

Дополнительные лекарственные средства, используемые на стационарном уровне, применяются в комбинации с основными препаратами при наличии в клинической картине артериальной гипертензии, симптомов декомпенсации ХСН, нарушений ритма сердца.

Рекомендуется комбинировать *лечебные дозы* основных ЛС + один из β-адреноблокаторов при гипертрофии миокарда при умеренной и тяжелой аортальной регургитации + один из дезагрегантов либо антикоагулянт непрямого действия (при наличии риска тромбоэмболического осложнения) + один из антиаритмических препаратов (при наличии нарушений ритма сердца) + сердечные гликозиды (по показаниям и при отсутствии обструкции). При вазоренальной артериальной гипертензии необходимо *снижение АД до достижения целевого уровня ≤90 процентиля*, а по результатам СМАД необходимо *снижение среднего давления в течение суток менее 50-го перцентиля* и препаратами выбора являются ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина. У детей допускается за один прием внутрь не больше 3-5 препаратов.

Антиаритмические препараты – показанием для назначения являются жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма и проводимости (мерцательная тахикардия, трепетание предсердий, желудочковая и суправентрикулярная пароксизмальные тахикардии).

Антикоагулянты прямого действия при тромбоэмболических осложнениях под контролем коагулограммы и МНО. Рекомендуемые МНО составляют 2,0-3,0.

Антикоагулянты непрямого действия (варфарин) при тромбоэмболических осложнениях под контролем МНО. Рекомендуемые МНО составляют 2,0-3,0.

Дезагреганты (дипиридамол) – Показанием для назначения являются симптомы декомпенсации ХСН, нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия, трепетание предсердий) для профилактики тромбообразования.

Нестероидные противовоспалительные препараты – оказывают противовоспалительное, анальгезирующее и антипиретическое действие. Необходимо использовать при максимальной, умеренной и минимальной степени активности воспалительного процесса.

Таблица 2- Лекарственные средства, применяемые в зависимости от фазы (острой, хронической) неспецифического аортоартериита у детей.

Фармакологичес-кие группы	МНН - лекарственные средства	Суточные (СД) / курсовые (КД) дозы
<i>В острой фазе для индукции ремиссии:</i>		

Глюкокортикостероиды - синтетический глюкокортикоид, дегидрированный аналог гидрокортизона.	Преднизолон	- в СД 1-2 мг peros в течение 4-х недель с последующим снижением дозы до 0,3-0,7 мг/кг в течение 3-6 мес; - 15-30-60 мг/сут не более 7-10 дней;
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон	-в СД 1-2 мг (по преднизолону) peros в течение 4-х недель с последующим снижением дозы до 0,3-0,7 мг/кг в течение 3-6 мес; - пульс-терапия в дозе 20-30 мг/кг/ введение в течение 3-х последовательных дней
Противоопухолевое средство алкилирующего действия.	Циклофосфамид	-в дозе 0,5-0,75 мг/ м2 1 раз в 2 недели или 500-1000 мг/м2 (максимально 1,2 гр) ежемесячно в течение 6 месяцев, или в дозе 15 мг/кг (максимально 1 гр) каждые 2 недели трижды, а затем каждые 3 недели - внутривенное (в/в) введение – пульс-терапия
Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов.	Метотрексат	- 0,5-1,0 мг/кг) внутрь еженедельно -в дозе 10-15-20 мг/м2 - подкожно еженедельно
Неспецифический аортоартериит - Клинические рекомендации РФ, 2017г.	При <i>рефрактерном течении</i> : - ежедневный 2-х объемный плазмообмен	-при неэффективности преднизолона перорально в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном, метотрексатом или циклофосфамидом проведение ежедневного плазмафереза в течение 5 или 10 дней
Неспецифический аортоартериит - Клинические рекомендации РФ, 2017г.	Иммуноглобулин человека нормальный	-при неэффективности преднизолона перорально в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном, метотрексатом или циклофосфамидом терапия иммуноглобулином человеческим нормальным (ВВИГ) в дозе 2 гр/кг на курс, в/в
Ингибитор ФНО-α. Химерное мышино-человеческое моноклональное антитело.	Инфликсимаб	- 3–5 мг/кг на введение по схеме 0–2–6 недель, затем каждые 8 недель
Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG ₁	Тоцилизумаб	- у детей с массой < 30 кг в/в из расчета 12мг/кг 1раз в 4 недели; - у детей с массой > 30 кг в/в из расчета 8мг/кг 1раз в 4 недели
Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство. Химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое	Ритуксимаб	- в дозе 375 мг/м2 на введение, в/в в течение 4-х последовательных недель

специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20.		
НПВС. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, а также угнетает агрегацию тромбоцитов.	Ацетилсалициловая кислота	- в дозе 1-2 мг/кг 1 раз в день, внутрь
В хроническую фазу для поддержания ремиссии (от 24 мес до 3 лет):		
Глюкокортикостероиды - синтетический глюкокортикоид, дегидрированный аналог гидрокортизона.	Преднизолон	- в дозе 0,2–0,3 мг/кг внутрь (расчет по преднизолону)
Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов.	Метотрексат	- 0,5-1,0 мг/кг внутрь <i>либо</i> в дозе 15 мг/м ² подкожно еженедельно
Иммунодепрессант из группы антиметаболитов.	Азатиоприн	- в дозе 2-3 мг/кг/сутвнутри
Иммунодепрессивное средство, мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ)	Микофенолатмофетил	- в дозе 600 мг/м ² 2 раза в день внутрь
НПВС. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, а также угнетает агрегацию тромбоцитов.	Ацетилсалициловая кислота	- в дозе 1-2 мг/кг 1 раз в день, внутрь

● **Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):**

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды - синтетический глюкокортикоид, дегидрированный аналог гидрокортизона.	Преднизолон	- в дозе 1–2 мг/кг/сут (2/3 СД в первой половине дня), внутрь.	В
Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон	- пульс-терапия в дозе 20-30 мг/кг/введение в течение 3-х последовательных дней	В

Противоопухолевое средство алкилирующего действия	Циклофосфамид	- в дозе 0,5-0,75 мг/ м2 1 раз в 2 недели или 500-1000 мг/м2 (максимально 1,2 гр) - внутривенное (в/в) введение.	В
Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов. Иммунодепрессант из группы антиметаболитов.	Метотрексат	- в дозе 15 мг/м2 (0,5-1,0 мг/кг) внутрь, подкожно еженедельно	В
МИБП-глобулин	Внутривенный иммуноглобулин человека нормальный, содержащий IgG	- в дозе 2 гр/кг на курс, в/в	С
Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG ₁	Тоцилизумаб	- у детей с массой < 30 кг в/в из расчета 12мг/кг 1раз в 4 недели; - у детей с массой > 30 кг в/в из расчета 8мг/кг 1раз в 4 недели	В
Фактора некроза опухоли-альфа ингибиторы	Инфликсимаб	- 3–5 мг/кг на введение по схеме 0–2–6 недель, затем каждые 8 недель	С
Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство. Химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20	Ритуксимаб	- в дозе 375 мг/м2 на введение, в/в в течение 4 последовательных недель	С

● **Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):**

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
НПВС. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, а также угнетает агрегацию тромбоцитов	Ацетилсалициловая кислота	- в дозе 1-2 мг/кг 1 раз в день, внутрь	С
Иммунодепрессант из группы антиметаболитов	Азатиоприн	- в дозе 2-3 мг/кг/сут внутрь	А
Иммунодепрессивное средство,	Микофенолата мофитил	- в дозе 600 мг/м2 2 раза в день внутрь	С

мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ)			
Комбинированный противомикробный препарат состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма	Сульфаметоксазол и Триметоприм	- 15мг/кг/сут	С

5.4 Хирургическое вмешательство [2, 24-26]:

- при развитии субтотального стеноза или окклюзии магистральных артерий;
- критический стеноз брюшного отдела аорты и окклюзия почечной артерии, вторичное сморщивание почки с потерей функции, злокачественная вазоренальная гипертензия III степени (стентирование, нефрэктомия и др.);
- по показаниям - одиночная мешотчатая аневризма аорты, расслаивание аневризмы (при дефекте эластического каркаса) (протезирование, шунтирование, эндартерэктомия и др.);
- при выраженных ишемических изменениях в конечностях для улучшения периферического кровообращения рекомендуется произвести стелэктомию или поясничную симпатэктомию.

5.5 Дальнейшее ведение:

Ведение пациента, получающего ГК и иммунодепрессанты:

- осмотр врачом-ревматологом - 1 раз в 3 месяца;
- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) - 1 раз в 2 недели. При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы консультация ревматолога, при необходимости госпитализация;
- анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) - 1 раз в 2 недели. При повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы консультация ревматолога, при необходимости госпитализация;
- анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ) - 1 раз в 3 мес.;
- клинический анализ мочи - 1 раз в 2 недели;
- ЭКГ - 1 раз в 3 мес.;
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек - 1 раз в 6 мес.;
- плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости - коррекция терапии;
- внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты (Тоцилизумаб, Инфликсимаб, Ритуксимаб):

- осмотр врачом-ревматологом - 1 раз в 3 месяца;

- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) - 1 раз в 2 нед:
 - при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы - пропустить плановое введение препарата;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
 - возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) - 1 раз в 2 недели:
 - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить введение препарата;
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
 - возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК) - 1 раз в 3 мес.
- В случае фебрильной нейтропении:
 - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5–10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
 - назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия для предотвращения развития нейтропенического сепсиса (цефтриаксон 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно);
 - срочная госпитализация в специализированное ревматологическое отделение, инициировавшее терапию ГИБП;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов.
- **В случае катаральных явлений, лихорадки:**
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
 - компьютерная томография легких для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии (на раннем этапе протекает, как правило, бессимптомно, с последующим развитием дыхательной недостаточности);
 - назначение котримаксозола + триметоприма 15 мг/кг/сутки, кларитромицина 15 мг/кг/сутки, цефтриаксона 50–100 мг/кг внутримышечно или внутривенно;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
 - срочная госпитализация в специализированное ревматологическое отделение, инициировавшее терапию ГИБП.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) - 1 раз в 2 нед:
 - при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить прием иммунодепрессантов;

- консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ГИБП;
- пропустить плановый прием иммунодепрессантов;
- возобновление приема иммунодепрессантов после восстановления гематологических показателей.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) - 1 раз в 3 мес.
- Клинический анализ мочи - 1 раз в 2 нед.
- ЭКГ - 1 раз в 3 мес.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек - 1 раз в 6 мес.
- Туберкулиновая проба, Диаскин тест 2 раза в год. Гамма интерфероновый тест (квантероновый тест) проводится при подозрении на латентный или при активной туберкулезной инфекции.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости – коррекция терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

Ведение всех пациентов с неспецифическим аортоартериитом:

- Всем детям оформление статуса «ребенок-инвалид».
- Обучение на дому показано:
 - детям с неспецифическим аортоартериитом, получающим ГИБП.
- Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.
- Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.
- ***Противопоказаны:***
 - вакцинация (живыми/ослабленными вакцинами);
 - введение гаммаглобулина;
 - инсоляция (пребывание на солнце);
 - смена климата;
 - переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
 - физические и психические травмы;
 - контакты с домашними животными;
 - лечение иммуномодуляторами в случае развития острой респираторной инфекции.

5.6. Индикаторы эффективности лечения безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- улучшение клинического состояния: уменьшение выраженности собственно ишемических проявлений, сосудистых болей;
- снижение/нормализация АД;
- нормализация острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18);
- уменьшение толщины сосудистой стенки по данным УЗИ, КТ или МРТ.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Майтбасова Райхан Садыкпековна – доктор медицинских наук, детский ревматолог, врач высшей категории по специальности «Ревматология (детская)», АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан;
- 2) Ишуова Пахитканым Кабдукаевна – доктор медицинских наук, детский ревматолог, врач высшей категории по специальности «Ревматология (детская)» АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан;
- 3) Ержанова Гульмира Еркешбаевна – заведующая отделением общей педиатрии АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан;
- 4) Бугыбай Алия Айтбайкызы – детский ревматолог отделения общей педиатрии, первая категория по специальности «Ревматология (детская)», АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан;
- 5) Ералиева Бибихан Абдалиевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии «КазМУНО», главный внештатный клинический фармаколог Управление общественного здравоохранения города Алматы.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней №3 АО «Медицинский университет Астана», врач педиатр высшей категории.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Международная статистическая классификация болезней и проблем связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10).
- 2) Ревматология. Национальное руководство/Под.ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.-720с.
- 3) Баранов А.А., Баженова Л.К. Детская ревматология. Руководство для врачей.-М.:Медицина, 2002.-335с.
- 4) Ревматология. Клинические рекомендации.- ГЭОТАР- Медиа, 2017.
- 5) Alibaz-Oner F., Aydin S.Z., Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. Clin. Rheumatol. 2013 May; 32 (5):541–6.
- 6) Wen D., Du X., Ma C.S. Takayasu arteritis diagnosis, treatment and prognosis. Int Rev Immunol. 2012. Dec; 31(6):462–73.

- 7) Sinha D., Mondal S., Nag A., Ghosh A. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec; 52(12):2196–202.
- 8) Sanchez-Alvarez C, Mertz LE, Thomas CS, Cochuyt JJ, Abril A. Demographic, clinical, and radiologic characteristics of a cohort of patients with Takayasu arteritis. *Am J Med* 2019;132:647–51.
- 9) Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., Blowey D., Carroll A.E., Daniels S.R. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(3): e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904.
- 10) Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakkaloglu A., Herlin T., Brik R. Et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. May 2010; 69 (5):798–806.
- 11) EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis / N. Basu, R. Watts, I. Bajema [et al. // *Ann. Rheum. Dis.* - 2010. - №69. - P.1744-1750.
- 12) Лыскина Г.А., Костина Ю.О. Современные аспекты лечения неспецифического аортоартериита (артериита Такаясу): анализ эффективности вариантов базисной терапии у детей // *Педиатрия*. 2017; 96 (3): 86–93. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-86-93.
- 13) Mutoh T, Shirai T, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Insufficient use of corticosteroids without immunosuppressants results in higher relapse rates in Takayasu arteritis. *J Rheumatol* 2020;47:255–63.
- 14) Sun Y, Ma L, Ma L, Kong X, Chen H, Lv P, et al. Cyclophosphamide could be a better choice than methotrexate as induction treatment for patients with more severe Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int* 2017;37:2019–26.
- 15) Новиков П.И., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Эффективность продолжительного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа при артериите Такаясу, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22 (2):44–48.
- 16) Кривошеев О.Г., Смитиенко И.О., Асланиди И.П., Мухортова О.В. Стойкая ремиссия аортоартериита Такаясу, индуцированная длительным лечением инфликсимабом и подтвержденная повторной позитронно-эмиссионной томографией // *Терапевтический архив*. 2008; 80(10): 90–93.
- 17) Hoyer B.F., Mumtaz I.M., Loddenkemper K, Bruns A., Sengler C., Hermann K.G. et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis*. Jan 2012; 71 (1):75–9.
- 18) Aeschlimann FA, Eng SW, Sheikh S, Laxer RM, Hebert D, Noone D, et al. Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. *Arthritis Res Ther* 2017;19:255.

- 19) Mekinian A, Resche-Rigon M, Comarmond C, Soriano A, Constans J, Alric L, et al. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: multicenter retrospective study of 46 patients. *J Autoimmun* 2018;91:55–60.
- 20) Бекетова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2} Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы // Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536–548.
- 21) Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018;77:348–54.
- 22) Mekinian A, Resche-Rigon M, Comarmond C, Soriano A, Constans J, Alric L, et al. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: multicenter retrospective study of 46 patients. *J Autoimmun* 2018;91:55–60.
- 23) Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19–30.
- 24) Мартынюк Т.В.¹, Алеевская А.М.¹, Грамович В.В.¹, Данилов Н.М.¹, Коробкова И.З.¹, Матчин Ю.Г.¹, Солодовникова Л.В.², Бекетова Т.В.³ Возможности комплексного медикаментозного и эндоваскулярного лечения легочной гипертензии при артериите Такаясу с преимущественным поражением легочных артерий // Терапевтический архив. 2020; 92 (5): 85–91.
- 25) Zheng T, Zhu S, Ou JF, Fang WG, Qiao ZY, Qi RD, et al. Treatment with corticosteroid and/or immunosuppressive agents before surgery can effectively improve the surgical outcome in patients with Takayasu's arteritis. *J Invest Surg* 2019;32:220–7.
- 26) Ando M, Sasako Y, Okita Y, Tagusari O, Kitamura S, Matsuo H. Surgical considerations of occlusive lesions associated with Takayasu's arteritis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:173–9.
- 27) American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. © 2021 American College of Rheumatology.