

Гигантоклеточный артериит: генетические и эпигенетические аспекты

С.В. ГУЛЯЕВ, Л.А. СТРИЖАКОВ, П.И. НОВИКОВ, Н.А. МУХИН, В.В. ФОМИН

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлены клинические наблюдения 2 больных (родные братья) с гигантоклеточным артериитом. Анализируются генетические и эпигенетические аспекты заболевания. Приводятся данные отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: системные васкулиты, гигантоклеточный артериит, болезнь Хортона, височный артериит, генетические аспекты, эпигенетика.

Giant cell arteritis: Genetic and epigenetic aspects

S.V. GULIAEV, L.A. STRIZHAKOV, P.I. NOVIKOV, N.A. MUKHIN, V.V. FOMIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper describes clinical cases in 2 patients (brothers) with giant cell arteritis. It analyzes the genetic and epigenetic aspects of the disease. The data available in the Russian and foreign literature are given.

Keywords: systemic vasculitides, giant cell arteritis, Horton disease, temporal arteritis, genetic aspects, epigenetics.

ВА — височная артерия
ГКА — гигантоклеточный артериит
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
ПВА — поверхностная ВА
СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок
УЗИ — ультразвуковое исследование
IL — интерлейкин
Th-17 — Т-хелпер 17-го типа
Th-1 — Т-хелпер 1-го типа

Гигантоклеточный артериит (ГКА) — системный васкулит, морфологической особенностью которого является нередкое наличие гигантских многоядерных клеток в стенке пораженных сосудов, что нашло отражение в актуальном названии этого заболевания. В последнем переосмотре номенклатуры системных васкулитов ГКА рассматривается как артериит, нередко гранулематозный, поражающий аорту и ее основные ветви с повышенной тропностью к сонной и позвоночной артериям, в частности к височной артерии (ВА) [1]. Поражение поверхностной височной артерии (ПВА) при краниальном варианте болезни, как правило, очевидно при внешнем осмотре в силу поверхностного расположения артерии и ее доступности для непосредственного визуального и пальпаторного исследования. Именно это обстоятельство дало возможность британскому врачу Хатчинсону (J. Hutchinson) в 1890 г. описать первое наблюдение болезни под названием «тромботический артериит пожилых» [2]. Тем не менее его детальная клиническая характеристика и морфологи-

ческая верификация представлены лишь в 30-е годы XX столетия в работах американского врача Хортона (В. Horton), который назвал болезнь височным артериитом [3]. Впоследствии термины «височный артериит», «гигантоклеточный артериит» и эпоним «болезнь Хортона» использовались взаимозаменяемо вплоть до 2012 г., когда на Второй международной согласительной конференции в Chapel Hill, посвященной номенклатуре системных васкулитов, было принято решение официально называть эту болезнь ГКА [1].

ГКА развивается почти исключительно у людей старше 50 лет, чаще между 70 и 79 годами жизни. Систематизация всех проявлений болезни позволила к настоящему времени выделить несколько клинических вариантов ГКА. Наиболее частным из них является так называемый краниальный артериит, характеризующийся преимущественным поражением экстракраниальных ветвей сонных артерий и крайне выраженной головной болью в качестве ведущего симптома (классический вариант). Наряду с этим выделены «атипичные» фенотипы болезни, протекающие под маской лихорадки неясного генеза, по типу болезни Такаюсу (Такаясу-подобный вариант) и в сочетании с ревматической полимиалгией [4].

Сведения об авторах:

Стрижаков Леонид Александрович — проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Новиков Павел Игоревич — асс. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Мухин Николай Алексеевич — зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, проф., акад. РАН

Фомин Виктор Викторович — проф. каф. факультетской терапии №1, чл.-корр. РАН

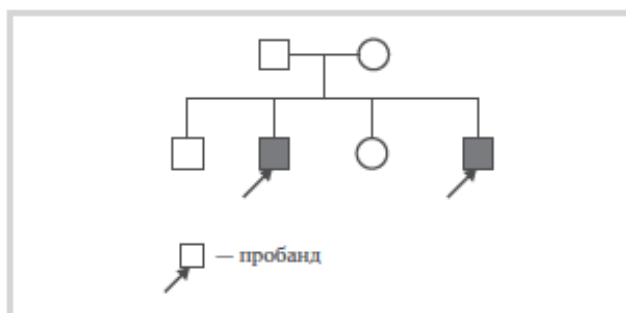
Контактная информация:

Гуляев Сергей Викторович — доц. кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; тел.: +7(925)504-5290; e-mail: guldoc@mail.ru

В последние годы все большее подтверждение в патогенезе ГКА получает роль наследственности. Показано, что чаще всего болезнь развивается у представителей европеоидной расы и в северных широтах земного шара [5]. Так, наибольшая первичная заболеваемость ГКА фиксируется в Скандинавских странах (Швеция, Норвегия, Дания): 15–35 случаев на 100 тыс. человек, в то время как в странах Южной Европы (Италия, Франция, Испания, Португалия) первичная заболеваемость в 1,5–2 раза ниже [5]. Данный факт, по-видимому, объясняет необычно высокую заболеваемость ГКА в локальных регионах Европы и Северной Америки с высокой плотностью проживания генетических потомков из Скандинавских стран [5]. Существование этнических и географических различий по распространенности ГКА указывает на большую роль генетической предрасположенности в развитии болезни, что также подтверждается многочисленными наблюдениями ГКА у полнородных членов одной семьи [6–13]. Наиболее частой формой семейной агрегации ГКА является развитие болезни у сиблингов (родных братьев и/или сестер), реже по принципу мать—дочь или отец—дочь.

Приводим собственное наблюдение ГКА, развившегося у двух родных братьев (см. рисунок). Младший брат, заболевший ГКА первым, вскоре после окончания школы ушел служить в армию, после которой длительное время жил и работал в Мурманске вдали от остальной части семьи. В последние 10 лет пациент живет в Москве. Средний брат, заболевший несколько позднее, всю свою жизнь живет в Абхазии (Владикавказ) вместе со своей младшей сестрой и старшим братом. У родителей пациентов клинических признаков, характерных для ГКА, нет.

Больной А., 69 лет. В ноябре 2013 г. впервые отметил повышение температуры тела до 38 °С, ночную потливость, боли в шейном отделе позвоночника, диффузные головные боли. Спустя 1 мес остро возникла транзиторная потеря зрения на левый глаз, сопровождающаяся болью в левой височной области. В декабре 2013 г. больной госпитализирован. При обследовании обращали внимание набухание, уплотнение и болезненность ПВА с обеих сторон, отсутствие на них пульсации. При магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника выявлены дегенеративные дистрофические изменения, задние грыжи дисков $C_{III}-C_{VI}$, задние протрузии дисков C_{II}/C_{III} , C_{VI}/C_{VII} . При магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга обнаружены признаки острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии в подострой стадии (мелкоочаговый тип). При ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы выявлены признаки деформации брахиоцефальных артерий. При лабораторном обследовании в общем анализе крови отмечались лейкоцитоз 14 тыс., тромбоцитоз 456 тыс., повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 46 мм/ч. Биохимические показатели в норме, С-реактивный белок (СРБ) 60 мг/л (норма 0–6). Маркеры гепатитов В и С отрицательные. Лабораторный скрининг на системные аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный фактор, антитела к ядерным антигенам и антитела к циклическому пептиду, содержащему цитруллин, серонегативные. При рентгенографии легких, ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, почек, эхокардиографии диагностически значимых изменений не обнаружено. При осмотре окулистом выявлены начальная катаракта, ангиосклероз сетчатки. Диагностирован височный артериит с поражением интра- и экстракраниальных артерий, начато лечение метипредом 32 мг/сут. В результате лечения головные боли быстро и полностью регрессировали, нормализовалась температура тела. Повторных эпизодов транзиторного нарушения зрения не отмечалось. При динамическом обследовании спустя 1 мес сохранялся лейкоцитоз 15 тыс., СОЭ 20 мм/ч, СРБ не превышал референсных значений. Клинически значимых визуальных и пальпаторных изменений ВА не отмечалось. Начато медленное снижение дозы метипреда, к лечению добавлен метотрексат в начальной дозе 5 мг/нед в качестве базисной терапии. В мае 2014 г. доза метипреда снижена до 8 мг/сут, доза метотрексата составляла 7,5 мг/нед. В анализе крови лейкоцитоз 15 тыс., лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ 4 мм/ч, СРБ 4 мг/л. С учетом полной клинико-лабораторной ремиссии болезни рекомендовано снижение дозы метипреда (по 1 мг/нед до полной отмены), продолжить прием метотрексата 7,5 мг/нед. В октябре 2014 г. глюкокортикостероиды полностью отменены. Спустя 1 мес после полной отмены гормонов больной отметил возобновление головных болей, появление болей в мелких суставах кистей и стоп, скованность в них по утрам длительностью до часа. При контрольном обследовании выявлено повышение СРБ почти в 13 раз выше нормы, СОЭ в пределах нормы. Гормональная терапия метипредом возобновлена в дозе 8 мг/сут, продолжен прием метотрексата 7,5 мг/нед. Дополнительно вводился бетаметазоном (дипроспан) 1 мл внутримышечно 3 раза с интервалом 1 нед. В результате терапии головные боли прекратились, регрессировал суставной синдром, нормализовался СРБ. В мае 2015 г. в связи со стойкой клинико-лабораторной ремиссией болезни повторно предпринята попытка постепенной отмены метипреда, лечение метотрексатом продолжено в дозе 7,5 мг/нед. Осенью 2015 г. доза метипреда снижена до 2 мг/сут, клинико-лабораторные признаки обострения болезни отсутствовали. В контрольных анализах крови и мочи отклонений не отмечалось. Рекомендовано продолжить лечение в прежнем объеме.



Генеалогическое дерево семьи пробандов.

Больной Д., 75 лет. Длительно страдает гипертонической болезнью 2-й степени, по поводу которой получает лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и В-блокаторами. Обратился за медицинской помощью в апреле 2015 г. по рекомендации своего младшего брата, страдающего ГКА, в связи развитием сходной симптоматики. При осмотре предъявлял жалобы на головные

боли в височных областях в течение полугода, по поводу которых был вынужден принимать большие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов с частичным эффектом. Ежедневно отмечал повышение температуры тела до 37,5–38 °С, при жевании пищи быстро возникали усталость и дискомфорт в жевательных мышцах. При объективном осмотре обращало внимание видимое набухание правой ПВА, болезненной при пальпации. Пульсация артерии отсутствовала. В анализе крови выявлялось повышение СОЭ до 55 мм/ч, СРБ до 226 мг/л (0–5). Маркеры гепатитов В и С, онкомаркеры (PSA, СА 19-9, α-фетопротеин) были отрицательными. Лабораторный скрининг на системные аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный фактор, антитела к ядерным антигенам и антитела к циклическому пептиду, содержащему цитруллин, был серонегативным. Выполнено дуплексное сканирование магистральных артерий головы и ВА: в правой ПВА обнаружен феномен «гало», свидетельствующий об активном височном артериите. Общесоматическое скрининговое обследование, включавшее УЗИ внутренних органов, почек, простаты, рентгенографию легких, не выявило диагностически значимой патологии. Диагностирован височный артериит (краниальный вариант). Начата иммуносупрессивная терапия (ИСТ) метипредом 20 мг/сут, которая проводилась в течение 2 мес с последующим снижением. В результате лечения в течение нескольких дней головные боли были купированы, температура тела нормализовалась. При лабораторном контроле по месту жительства (Владикавказ) в течение лета и осени 2015 г. СОЭ колебалась в пределах от 16 до 23 мм/ч (по Вестергрену), СРБ отрицательный (качественный анализ). Осенью 2015 г. на фоне стероидной терапии (метипред 16 мг/сут) у больного начались частые пароксизмы мерцательной аритмии, отмечалось ухудшение медикаментозного контроля сопутствующей гипертонической болезни. Рекомендовано снижение дозы метипреда до 1 мг/нед до 8 мг/сут, к лечению добавлен плаквенил 200 мг/сут в качестве стероидсберегающего средства. В январе 2016 г. клинические признаки обострения болезни отсутствовали. СОЭ и СРБ в норме. С учетом отягощенного коморбидного фона рекомендовано снижение дозы метипреда до 4 мг/сут. по 1 мг в 2 нед, продолжено лечение плаквенилом 200 мг/сут. В мае 2016 г. больного стали беспокоить боли в суставах верхнего плечевого пояса, мышцах плеч и бедер. В анализе крови СОЭ 20 мм/ч (по Вестергрену), СРБ ++ (качественный анализ). Ситуация расценена как обострение болезни в виде ревматической полимиалгии. Рекомендовано продолжить лечение метипредом 4 мг/сут, плаквенилом 200 мг/сут, добавлен метотрексат в начальной дозе 5 мг/нед. В июне 2015 г. выраженность суставного синдрома существенно уменьшилась, головные боли не беспокоили, в анализе крови СОЭ 18 мм/ч, СРБ ++, активность аспартат- и аланинаминотрансфераз в пределах нормы. В анализе мочи отмечено повышение количества лейкоцитов до 20–30 в поле зрения. Рекомендовано наблюдение уролога. ИСТ оставлена в прежнем объеме.

Обсуждение

Несмотря на то что ни у одного из наших больных не выполнена диагностическая биопсия ВА, диагноз ГКА не

вызывал сомнений, учитывая классическую (краниальную) форму болезни у обоих братьев, а также типичные визуальные изменения ПВА, убедительно свидетельствующих о наличии в них воспаления. Возраст больных (старше 50 лет), а также клинико-лабораторные особенности течения болезни полностью соответствовали классификационным критериям ГКА [14]. Наконец, положительный ответ, достигнутый в результате ИСТ, и отсутствие данных в пользу вторичного генеза болезни позволяют считать диагноз ГКА верифицированным. В подобной ситуации биопсия ВА, считающаяся «золотым стандартом» диагностики ГКА, не является строго необходимой [15].

Учитывая, что братья, страдающие ГКА, уже длительное время живут вдали друг от друга, можно с уверенностью говорить об отсутствии воздействия общих, в том числе инфекционных пусковых факторов. Более вероятно наличие общей генетической предрасположенности, реализация которой могла быть инициирована любым неспецифическим фактором, в том числе интеркуррентной инфекцией.

В последние десятилетия опубликовано большое число работ, посвященных изучению вклада наследственности в развитие ГКА, однако результаты многих из них пока не получили должного статистического подтверждения. Тем не менее в настоящее время большинство авторов разделяют точку зрения о важной патогенетической роли в развитии ГКА генов главного комплекса гистосовместимости II класса, кодирующих поверхностные белки антиген представляющих клеток (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 и HLA-DRB1). Показана устойчивая ассоциация ГКА с носительством аллелей HLA-DRB1*04, главным образом DRB1*0401 и DRB1*0404 [16]. Более того, наличие аллеля DRB1*0401 ассоциируется с повышенным риском развития слепоты [17] и повышенной резистентностью к стандартной стероидной терапии [18]. Это позволяет трактовать носительство данного аллельного гена не только как фактор риска развития ГКА, но и как предиктор неблагоприятного прогноза в целом.

Наряду с этим ГКА ассоциируется с полиморфизмом ряда HLA-независимых генов, кодирующих интерлейкины и их рецепторы (IL-6, IL-10, IL-12); межклеточные адгезивные молекулы 1-го типа (ICAM-1), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), синтазу оксида азота II (NOS2), а также толл-подобные рецепторы 4 (TLR4) [16]. Последние экспрессируются дендритными клетками — резидентными фагоцитами, выполняющими функцию «стражников» в местах повышенного антигенного воздействия, в частности сосудах [19]. В работе испанских авторов показана статистически значимая ассоциация ГКА с несинонимическим полиморфизмом гена *TLR4* (rs4986790*A/G), указывающая на возможную роль этого гена в развитии болезни [20]. Наряду с этим в недавнем метаанализе показано, что полиморфизм гена *TLR4* (rs4986790*A/G) наблюдается не только при ГКА, но и при других системных васкулитах, и это может свидетельствовать об общей генетической основе, предрасполагающей к развитию этих заболеваний [21].

Среди относительно новых генетических маркеров ГКА следует отметить изменчивость гена, кодирующего под-подобные рецепторы, содержащие пириновый домен 1-го типа (*NLRP1*) [22]. Последние участвуют в сборке

внутри макрофагов и дендритных клеток особого белкового комплекса — инфламасомы с последующей активацией каспаз, необходимых для образования активных форм провоспалительных цитокинов, в частности IL-1. Ассоциация ГКА с полиморфизмом генов *TLR4* и *NLRP1* указывает на важную роль врожденного иммунитета в развитии ГКА и возможную его связь с аутовоспалительными заболеваниями [23].

Особое внимание в настоящее время привлекает полиморфизм гена, кодирующего IL-17A (*IL17A*), повышенная экспрессия которого имеет прямое отношение к развитию системного воспаления и сосудистого поражения при ГКА [24]. В недавней работе испанских авторов показана статистически значимая ассоциация ГКА с тремя полиморфизмами локуса *IL-17A*: rs4711998, rs2275913 и rs7747909 [25]. Представляет интерес, что экспрессия Т-хелперов 17-го типа (Th-17) и *IL17A* превалирует на ранних этапах развития ГКА и чувствительна к стероидной терапии [26]. Другие клетки, демонстрирующие свою гиперактивность на протяжении всей болезни, в том числе на поздней стадии, представлены Т-хелперами 1-го типа (Th-1) с их характерным мессенджером в виде интерферона- γ [27]. Важно подчеркнуть, что применение стероидной терапии на поздних этапах болезни — в период преобладания активности Th-1, малоэффективно; это указывает на необходимость дифференцированного подхода к лечению ГКА на разных стадиях болезни и создания селективных (таргетных) препаратов, избирательно действующих на разные звенья патогенеза ГКА [28].

В последние годы идентифицирован еще один генетический маркер ГКА, не связанный с системой HLA и ассоциированный с целым рядом других аутоиммунных болезней, — полиморфизм гена не-рецепторной тирозинфосфатазы 22-го типа (*PTPN22*). Предполагается, что однонуклеотидный полиморфизм гена *PTPN22* (rs2476601) приводит к нарушению функции тирозинфосфатазы и активации Т-лимфоцитов вследствие дисрегуляции Т-клеточных рецепторов [29, 30].

Перспективным и принципиально новым направлением изучения роли наследственности в развитии различных болезней, в частности ГКА, разработанным в последние годы, представляется эпигенетическое иммунофенотипирование. Оно исследует изменения функциональной активности генов, не связанные с изменением первичной структуры ДНК. Наиболее хорошо изученным эпигенети-

ческим механизмом регуляции активности генов является метилирование цитозина ДНК в составе динуклеотида CpG. Присоединение метильной группы к неметилованному участку динуклеотида CpG, нередко располагающегося в промоторной части гена, приводит к угнетению транскрипции ДНК и соответственно к подавлению экспрессии конкретного гена [31]. При этом в качестве триггеров, влияющих на степень метилирования ДНК и функциональной активности генов, могут выступать факторы внешней среды, начиная с воздействия ксенобиотиков и заканчивая образом жизни, в частности характером питания, а также возрастом человека [32]. Показано, что нарушение метилирования ДНК ассоциируется с некоторыми формами рака и рядом воспалительных, в том числе аутоиммунных заболеваний [33, 34]. В недавнем исследовании группа американских авторов, сравнивших профиль метилирования ДНК в биоптатах ВА больных морфологически доказанным ГКА и образцах нормальной артерии из группы контроля, выявила участки гипометилирования в области генов, контролирующей экспрессию клеточных линий Th-1 и Th-17, имеющих ключевое значение в патогенезе ГКА [35].

Заключение

Таким образом, ГКА можно рассматривать как сложное полигенное заболевание, связанное с множественным генетическим полиморфизмом, который определяет не только предрасположенность к развитию болезни, но и особенности ее клинического течения, риск развития ишемических осложнений и ответ на стандартную ИСТ. В своем развитии болезнь проходит несколько стадий, каждая из которых характеризуется уникальным цитокиновым профилем и, возможно, принципиально различным характером иммунопатологических процессов, протекающих как в рамках врожденного, так и приобретенного иммунитета. Ассоциация болезни с возрастом (старше 50 лет) остается наиболее интригующей парадигмой болезни. Дальнейшее развитие эпигенетики и концепции эпигенома, по-видимому, в ближайшее время поможет дать ответ на многие вопросы, связанные с этническими, географическими и демографическими особенностями ГКА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- Hutchinson J. Diseases of the arteries. I. On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene. *Arch Surg (Lond).* 1890;1:323-329.
- Horton BT, Magath T, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc.* 1932;7:700-701.
- Schmidt JI, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in older patients: diagnosis and pharmacological management. *Drugs Aging.* 2011;1;28(8):651-666. <https://doi.org/10.2165/11592500-000000000-00000>
- Richard A Watts, David GI Scott. Epidemiology of vasculitis in Oxford Textbook of Vasculitis, edited by Gene V Ball, Barri J Fessler, S Louis Bridges. Oxford University Press 2014, third edition. <https://doi.org/10.1093/med/9780199659869.001.0001>
- Liozon E, Ouattara B, Rhaïem K, Ly K, Bezanahary H, Loustaud V, Letellier P, Drouet M, Vidal E. Familial aggregation in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a comprehensive literature review including 4 new families. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27: S89-94.

7. Fietta P, Manganelli P, Zanetti A, Neri TM. Familial giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: aggregation in 2 families. *J Rheumatol*. 2002;29:1551-1555.
8. Liang GC, Simkin PA, Hunder GG, Wilske KR, Healey LA. Familial aggregation of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1974;17(1):19-24.
9. Granato JE, Abben RP, May WS. Familial association of giant cell arteritis. A case report and brief review. *Arch Intern Med*. 1981;141:115-117.
10. Mathewson JA, Hunder GG. Giant cell arteritis in two brothers. *J Rheumatol*. 1986;13:190-192.
11. Wernick R, Davey M, Bonafede P. Familial giant cell arteritis: report of an HLA-typed sibling pair and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:63-66.
12. Gros F, Maillefert JF, Behin A, Guignier F. Giant cell arteritis with ocular complications discovered simultaneously in two sisters. *Clin Rheumatol*. 1998;17:58-61.
13. Raptis L, Pappas G, Akritidis N. Horton's three sisters: familial clustering of temporal arteritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1997-1998.
14. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis, et al. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1122-1128.
15. Гуляев С.В., Мешков А.Д., Новиков П.И., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гигантоклеточный артериит как причина лихорадки неясного генеза у пожилых. *Терапевтический архив*. 2014;12(2):47-51. [Gulyaev SV, Meshkov AD, Novikov PI, Moiseev SV, Fomin VV. Giant cell arteritis as a cause of fever of unclear genesis in the elderly. *Therapeutic archive*. 2014;12(2):47-51. (In Russ.)].
16. Carmona FD, González-Gay MA, Martín J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):6-18. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket231>
17. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh A, González-Louzao C, Rodríguez-Gil E, Rodríguez-Ledo P, Ollier WE. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine*. 2000;79:283-292.
18. Rauzy O, Fort M, Nourhashemi F, Alric L, Juchet H, Ecoiffier M, Abbal M, Adoue D. Relation between HLA DRB1 alleles and corticosteroid resistance in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:380-382.
19. Weyand CM, Ma-Krupa W, Pryshchep O, Gröschel S, Bernardino R, Goronzy JJ. Vascular dendritic cells in giant cell arteritis. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1062:195-208.
20. Palomino-Morales R, Torres O, Vazquez-Rodríguez TR, Morado IC, Castañeda S, Callejas-Rubio JL, Miranda-Filloo JA, Fernandez-Gutierrez B, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Association between toll-like receptor 4 gene polymorphism and biopsy-proven giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 2009;36:1501-1506.
21. Song GG1, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: meta-analysis and systematic review. *Mol Biol Rep*. 2013;40(2):1315-1323.
22. Serrano A, Carmona FD, Castañeda S, Solans R, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Prieto-González S, Miranda-Filloo JA, Rodríguez-Rodríguez L, Morado IC, Gomez-Vaquero C, Blanco R, Sopena B, Ortego-Centeno N, Unzurrunzaga A, Mari-Alfonso B, Sánchez-Martín J, García-Villanueva MJ, Hidalgo-Conde A, Pazzola G, Boiardi L, Salvarani C, González-Gay MA, Martín J. Evidence of association of the NLRP1 gene with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:628-630. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202609>
23. Ly KH, Régent A, Tamby MC, Mouthon L. Pathogenesis of giant cell arteritis: more than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev*. 2010;9:635-645. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.05.002>
24. Terrier B, Geri G, Choura W, Allenbach Y, Rosenzweig M, Costedoat-Chalumeau N, Fouret P, Musset L, Benveniste O, Six A, Klatzmann D, Saadoun D, Cacoub P. Interleukin-21 Modulates Th1 and Th17 Responses in Giant Cell Arteritis, Th17 and Th1 T-cell responses in Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2001-2011. <https://doi.org/10.1002/art.34327>
25. Márquez A, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, Castañeda S, Fernández-Contreras ME, Ramentol M, Morado IC, Narváez J, Gómez-Vaquero C, Martínez-Taboada VM, Ortego-Centeno N, Sopena B, Monfort J, García-Villanueva MJ, Caminal-Montero L, de Miguel E, Blanco R, Spanish GCA Consortium, Palm O, Molberg O, Latus J, Braun N, Moosig F, Witte T, Beretta L, Santaniello A, Pazzola G, Boiardi L, Salvarani C, González-Gay MA, Martín J. Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1742-1745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205261>
26. Espigol-Frigolé G, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Segarra M, García-Martínez A, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J, Grau JM, Rahman MU, Cid MC. Increased IL-17A expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1481-1487. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201836>
27. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010;121:906-915. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903>
28. Weyand CM, Liao YJ, Goronzy JJ. The immunopathology of giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic implications. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(3):259-265. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e318268aa9b>
29. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(10):602-611. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.109>
30. Zhang J, Zahir N, Jiang Q, Miliotis H, Heyraud S, Meng X, Dong B, Xie G, Qiu F, Hao Z, McCulloch CA, Keystone EC, Peterson AC, Siminovitch KA. The autoimmune disease-associated PTPN22 variant promotes calpain-mediated Lyp/Pep degradation associated with lymphocyte and dendritic cell hyperresponsiveness. *Nat Genet*. 2011;43:902-907. <https://doi.org/10.1038/ng.904>
31. Bird AP, Wolffe AP. Methylation-induced repression—belts, braces, and chromatin. *Cell*. 1999;99(5):451-454.
32. Brunet A, Berger SL. Epigenetics of aging and aging-related disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl.1):S17-20. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu042>
33. Zhang Y, Zhao M, Sawalha AH, Richardson B, Lu Q. Impaired DNA methylation and its mechanisms in CD4(+)T cells of systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2013;41:92-99. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.01.005>
34. Gupta B, Hawkins RD. Epigenomics of autoimmune diseases. *Immunol Cell Biol*. 2015;93(3):271-276. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.18>
35. Coit P, De Lott LB, Nan B, Elner VM, Sawalha AH. DNA methylation analysis of the temporal artery microenvironment in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1196-1202. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207116>

Поступила 17.10.16