

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С ГРАНУЛЕМАТОЗОМ ВЕГЕНЕРА**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

Список сокращений

ANCA - Антитела к цитоплазме нейтрофилов

anti-MPO ANCA - Антитела к миелопероксидазе, р-ANCA

anti-PR3 ANCA - Антитела к протеиназе-3, с-ANCA

EULAR – Европейская лига против ревматизма

IgG, M, A – Иммуноглобулины G, M, A

per os – Через рот, перорально

PreS – Европейское общество детских ревматологов

PRINTO - Международная педиатрическая ревматологическая организация по клиническим исследованиям

AB - Атриовентрикулярный

АГ – Артериальная гипертензия

АД – Артериальное давление

АНФ – Антинуклеарный фактор

ГИБП - Генно-инженерные биологические препараты

ГК - Глюкокортикостероиды

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

КТ – Компьютерная томография

ЛФК – Лечебная физкультура

МЕ – международная единица

МНО – Международное нормализованное отношение

МРТ – Магнитно-резонансная томография

РФ - Ревматоидный фактор

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – Ультразвуковое исследование

УФО – Ультрафиолетовое облучение

ФНО – Фактор некроза опухоли

ЦМВ - Цитомегаловирус

ЭГДС - Эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ - Электрокардиография

ЭхоКГ – Эхокардиография

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	6
КОД МКБ 10	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	7
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	7
КЛАССИФИКАЦИЯ	7
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	7
ДИАГНОСТИКА	10
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	12
ЛЕЧЕНИЕ	12
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	12
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	13
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА	14
В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ	Ошибка! Закладка не определена.4
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ	17
ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ	22
ПРОФИЛАКТИКА	23
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	23
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	23

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ГРАНУЛЕМАТОЗОМ ВЕГЕНЕРА

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома СПР на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Авторский коллектив: академик РАН А.А. Баранов, член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова, проф., д.м.н. Е.И.Алексеева, проф., д.м.н. Г.А.Лыскина, д.м.н. С.И.Валиева, к.м.н. Т.М.Бзарова, к.м.н. Т.В. Слепцова, к.м.н. Р.В. Денисова, к.м.н. Е.Г. Чистякова, к.м.н. К.Б. Исаева, к.м.н. А.М. Чомахидзе.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (детских ревматологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Таблица 1.

Уровни доказательств в соответствии с международными критериями.

Категория	Доказательства
1A	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
1B	По крайней мере, 1 рандомизированное контролируемое исследование
2A	По меньшей мере, 1 контролируемое исследование без рандомизации
2B	По крайней мере, 1 квази-экспериментальное исследование

3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или "случай-контроль" исследования
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторитетов

Таблица 2.

Сила рекомендации.

Уровень	Основания
A	Уровень доказательства 1
B	Уровень доказательства 2 или экстраполированные рекомендации уровня доказательства 1
C	Уровень доказательства 3 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 1 или 2
D	Уровень доказательства 4 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 2 или 3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гранулематоз Вегенера – гигантоклеточный гранулематозно-некротизирующий васкулит, ассоциированный с выработкой аутоантител (антител к цитоплазме нейтрофилов) и характеризующийся сочетанным воспалительным поражением нескольких органов (чаще всего верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха, легких и почек).

Синонимы: болезнь Вегенера, гранулематозно-некротизирующий васкулит, некротическая гранулема верхних дыхательных путей с нефритом; гранулематозный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов.

КОД МКБ 10

M31.3. Гранулематоз Вегенера, некротизирующий респираторный гранулематоз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гранулематоз Вегенера – редкое заболевание. Его распространенность в популяции составляет 25–60 на 1 млн, заболеваемость – 3–12 на 1 млн человек. Заболеваемость гранулематозом Вегенера в европейских странах за последние 30 лет возросла в 4 раза. Отмечено учащение новых случаев заболевания в осенне-зимний период. С одинаковой частотой заболевание возникает у мужчин и женщин, может развиваться как в детском, так и в старческом возрасте, однако наиболее часто в период от 30 до 50 лет. В России

крупные эпидемиологические исследования не проводились. Данных о распространенности гранулематоза Вегенера у детей нет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология заболевания неизвестна. Предполагается связь начала болезни с воздействием инфекционного агента. Некоторые исследователи отмечают связь между гранулематозом Вегенера с предшествующей гнойной инфекцией или туберкулезом респираторного тракта. Показано более тяжелое течение гранулематоза Вегенера у пациентов с носительством золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений, которые связывают с воздействием экзотоксинов стафилококка, обладающих свойствами суперантигенов. Обсуждается также потенциальная этиологическая роль коллоидных соединений кремния. Патогенез гранулематоза Вегенера связан с развитием распространенного воспаления мелких сосудов и одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранул макрофагального типа с клетками Лангханса в пораженных органах и тканях. Серологическим маркером болезни являются антитела к цитоплазме нейтрофилов, которые связываются с антигенами, экспрессируемыми нейтрофилами (протеиназой-3, миелопероксидазой и др.), и могут вызвать дегрануляцию этих клеток с высвобождением протеолитических ферментов. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы: иммунокомплексное поражение сосудистой стенки, лимфоцитарные цитотоксические реакции и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Утвержденной классификации нет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение верхних дыхательных путей

Ринит и синусит наблюдаются у 100% больных. Этот первый по частоте и диагностической значимости признак гранулематоза Вегенера, проявляется заложенностью носа с гнойно-кровянистыми выделениями, образованием сухих корок и носовыми кровотечениями, а также снижением или отсутствием обоняния. При осмотре выявляются локальные отеки в области спинки носа или одной половины лица. При инструментальном исследовании выявляются эрозии, язвы, разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи и орбиты. Формирование седловидного носа наблюдается в 10–20% случаев.

Язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек с вовлечением глотки, гортани, трахеи проявляется болью в горле, охриплостью голоса, стридорозным дыханием.

Поражение легких

Развивается у 56–100% больных. Это 2-й по частоте и диагностической значимости признак гранулематоза Вегенера. У 25% больных он может быть первым симптомом заболевания. Пациенты жалуются на кашель, иногда надсадный, боль в грудной клетке, кровохарканье, одышку. При физикальном исследовании выявляется диссоциация между скудной аускультативной картиной и выраженностью рентгенологических изменений. Могут развиваться инфаркты легкого, поражение плевры с выпотом в плевральную полость. Поражение плевры может осложнить инфаркт легкого или развиваться самостоятельно как реакция на гранулематозное поражение серозных оболочек.

Поражение трахеи, крупных бронхов, бронхиол сопровождается их стенозом или типичным стридорозным дыханием и приводит к нарушению бронхиальной проходимости и вторичной бронхиальной астме. Бронхиальная обструкция крупных стволов может быть причиной ателектаза сегмента или доли легкого.

Поражение почек

Выявляется у 77% больных. Это 3-й классический признак гранулематоза Вегенера. Клинические симптомы нефропатии появляются через несколько месяцев от начала болезни. Мочевой синдром проявляется гематурией, протеинурией, цилиндрурией, нефротический синдром – протеинурией, гипопроteinемией, отеками, гиперхолестеринемией. Почечная недостаточность развивается почти у 50% больных через 24–36 мес от дебюта заболевания. Фульминантное течение отмечается в 10–20% случаев. АГ (нетяжелая) развивается вслед за мочевым синдромом, обычно к концу 1-го года болезни.

Лихорадка

Наблюдается у 50% больных. Температура тела высокая, постоянная (иногда по типу ремиттирующей). Эффект от применения антибактериальных препаратов отсутствует.

Снижение аппетита

Отказ от пищи вплоть до анорексии появляется у 50% больных и может отмечаться как в дебюте, так и при обострении заболевания.

Поражение суставов

Наблюдается у 50% больных, чаще в начале болезни или при ее обострении. Характерны боли в крупных и мелких суставах. Возможен артрит крупных суставов с симметричным поражением (чаще коленных и голеностопных) без развития стойкой деформации.

Поражение кожи

Развивается у 50% больных. Наиболее типичны геморрагические высыпания, язвы и некротические узелки: от единичных элементов до тотального язвенно-некротического процесса. Геморрагические высыпания и язвы чаще располагаются в области крупных

суставов (коленные, локтевые), на ягодицах, бедрах. Может проявляться в виде полиморфной экзантемы, буллезных, геморрагических и папулезных высыпаний.

Поражение органа зрения

Диагностируется у 50% больных и имеет вторичный характер. Поражение орбиты (псевдотумор) сопровождается экзофтальмом, ограничением подвижности глазного яблока. Также развиваются кератит, хемоз (отек конъюнктивы глазного яблока), отек диска зрительного нерва, атрофия диска зрительного нерва, диффузный склерит, хронические язвы склеры и корнеальной оболочки, поражение радужной оболочки, тяжелые поражения орбиты и некротизирующий склерит. В результате тяжелого поражения органа зрения может развиваться слепота.

Поражение органа слуха

Наблюдается у 30% больных. Характерны вторичный средний отит (следствие поражения слуховых труб), который иногда осложняется парезом лицевого нерва; гранулематозное разрушение височных костей, в том числе сосцевидного отростка, с развитием тугоухости; облитерирующий и оссифицирующий лабиринтит.

Поражение сердца

Выявляется у 15–25% больных и служит исходом васкулита и гранулематоза. Развиваются миокардит, перикардит, эндокардит и порок митрального или трехстворчатого клапана вследствие фибриноидного некроза и гранулематоза эндокарда и клапанов сердца. Также характерны коронарит, болевой или безболевой инфаркт миокарда, артериит сосуда, питающего синусовый или атриовентрикулярный (АВ) узел, что приводит к нарушению ритма сердца (полная АВ-блокада, пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахикардия).

Поражение ЖКТ, печени и селезенки

Наблюдается у 5–10% больных. Пациенты жалуются на боль в животе. Характерно язвенное поражение желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишок, осложняющееся желудочно-кишечным кровотечением.

При инструментальном исследовании возможно выявление псевдоопухоли желудка вследствие образования гранулемы в его слизистой оболочке. У отдельных больных развиваются острый или хронический панкреатит, панкреонекроз, инфаркты печени, селезенки.

Также появляются язвенный стоматит, глоссит, хейлит; в тяжелых случаях – пародонтоз с выпадением зубов.

Поражение нервной системы

У 10–15% больных наблюдается поражение ЦНС: тромбоз сосудов головного мозга, Геморрагический или ишемический инсульт, повреждение мозговых оболочек, у 22% –

периферической нервной системы в виде невритов периферических нервов или поражения черепно-мозговых нервов (прежде всего I, III, IV, VI, VII, VIII пар).

ТЕЧЕНИЕ

В естественном течении гранулематоза Вегенера выделяют 3 периода: 1-й – начальные Проявления с локальными изменениями верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз; 2-й – генерализация с поражением внутренних органов (в первую очередь легких и почек); 3-й (терминальный) – развитие почечной или сердечно-легочной недостаточности. Кроме того, выделяют следующие варианты течения заболевания:

- локальный: поражаются верхние дыхательные пути, орган зрения, кожа, мышцы и суставы;
- ограниченный: сочетание клинических проявлений локального варианта с высокой температурой и поражением легких;
- генерализованный: поражение верхних дыхательных путей, легких и почек, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной системы.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Респираторный тракт: присоединение вторичной инфекции (абсцедирование полостей, эмпиема плевры, легочные кровотечения, спонтанный пневмоторакс)
- Хроническая почечная недостаточность
- Отек головного мозга
- Сердечная недостаточность
- Периферические некрозы

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: нейтрофильный лейкоцитоз, анемия, тромбоцитоз, ускорение СОЭ.

Биохимические и иммунологические исследования крови:

повышение концентрации креатинина, мочевины при поражении почек.

Аутоантитела: определение антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) – anti-PR3 ANCA (антитела к протеиназе-3, c-ANCA) и anti-MPO ANCA (антитела к миелопероксидазе, p-ANCA). У 10% больных с гистологически доказанным гранулематозом Вегенера (преимущественно при локальном варианте болезни) ANCA не определяются. Наличие ANCA значительно сужает круг дифференциальной диагностики; при гистологически подтвержденном диагнозе гранулематоза Вегенера – позволяет мониторировать активность заболевания и прогнозировать развитие его обострений.

Инструментальные исследования

КТ легких: визуализируются единичные или множественные симметричные округлые инфильтраты преимущественно в средних и нижних легочных полях. Характерен быстрый распад инфильтратов с образованием тонкостенных полостей. Возможно появление уровня жидкости. В любые сроки от дебюта заболевания может развиваться острый и инфильтративный интерстициальный пневмонит с соответствующей рентгенологической картиной.

КТ костей лицевого скелета: деструктивные изменения носовой перегородки, решетчатой кости, верхнечелюстной пазухи и орбиты, седловидная деформация носа.

МРТ головного мозга: нарушение мозгового кровообращения, геморрагические и ишемические инсульты мозга.

Функция внешнего дыхания: нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу.

ЭхоКГ: УЗ-признаки миокардита, перикардита, коронарита.

УЗИ почек: УЗ-признаки нефрита, нарушений почечного кровотока с обеднением его по периферии, нарушений дифференцировки почечных слоев.

Бронхоскопия: диффузный эрозивный бронхит с сужением и рубцовой деформацией бронхов.

ЭГДС: эрозивное и язвенное поражение верхних отделов ЖКТ, кровотечения.

Колonosкопия: эрозивное и язвенное поражение нижних отделов ЖКТ, кровотечения.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз гранулематоза Вегенера устанавливают на основании критериев Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной педиатрической ревматологической организации по клиническим исследованиям (PRINTO) и Европейского общества детских ревматологов (PreS) 2010 г. (табл. 3).

Таблица 3.

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера (EULAR/PRINTO/PreS, 2010).

Критерии	Определение
1. Патоморфология	Гранулематозное воспаление в стенке артерии, периваскулярной или экстраваскулярной зоне
2. Поражение верхних дыхательных путей	Хроническое гнойное или геморрагическое воспаление полости носа, носовые кровотечения, корки, гранулемы Перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа Хронический или рецидивирующий синусит

3. Поражение гортани, трахеи и бронхов	Заглоточный трахеальный или бронхиальный стеноз
4. Поражение легких	Узлы, полости или фиксированные инфильтраты по данным рентгенологического или КТ-обследования
5. ANCA	Наличие ANCA по данным иммунофлюоресцентного исследования или ИФА (MPO/p, PR3/c ANCA)
6. Поражение почек	Протеинурия > 0,3 г/сут или альбумин/креатинин > 30 ммоль/мг в утренней порции мочи Гематурия или число эритроцитов > 5 клеток в поле зрения Снижение клубочковой фильтрации по формуле Шварца < 50% от нормы Некротизирующий пауцииммунный гломерулонефрит
<p>Диагноз гранулематоза Вегенера устанавливают при наличии по меньшей мере 3 из 6 критериев</p>	

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями: сепсис, стафилококковая пневмония, туберкулез легких, синдром Гудпасчера.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Пример №1. Гранулематоз Вегенера, ограниченный вариант (лихорадка, поражение глазницы, легких).

Пример №2. Гранулематоз Вегенера, генерализованный вариант (лихорадка, поражение верхних дыхательных путей, легких, почек). Хроническая почечная недостаточность.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

- ***Режим***

В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

- ***Диета***

У больных с синдромом Кушинга целесообразно ограничение потребления углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета. Употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

- ***Лечебная физкультура (ЛФК)***

Лечебную физкультуру проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

• ***Хирургическое лечение***

- Наложение трахеостомы при стенозирующем подскладочном ларингите, осложнившимся развитием асфиксии.
- При прогрессирующем экзофтальме и угрозе слепоты – резекция обширной гранулемы мягких тканей орбиты.
- Пластика спинки носа при формировании его седловидной деформации.
- Трансплантация почек в случае развития терминальной почечной недостаточности.

Медикаментозное лечение

Для индукции ремиссии (3-6 мес) применяют преднизолон (*уровень доказательности 1А, уровень рекомендации А*) per os в дозе 1-2 мг в сутки в течение 4-х недель с последующим снижением дозы до 0,3-0,7 мг/кг в течение 6-8 недель. Пероральный прием преднизолона сочетают с пульс-терапией метилпреднизолоном (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации С*) в дозе 20-30 мг/кг/введение в течение 3-х последовательных дней и циклофосфамидом (*уровень доказательности 1А, уровень рекомендации А*) в дозе 2,0 мг/кг в сутки per os в течение 2-3 месяцев или пульс-терапией циклофосфамидом (*уровень доказательности 1А, уровень рекомендации А*) 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. Предпочтительно внутривенное введение циклофосфамида.

При рефрактерном течении и для индукции ремиссии при поражении легких (геморрагический альвеолит) и быстро прогрессирующем поражении почек применяют ежедневный 2-х объемный плазмообмен в течение 5 или 10 дней, внутривенный иммуноглобулин человека нормальный, содержащий IgG, (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации С*) в дозе 2 гр/кг на курс и генно-инженерные биологические препараты: ритуксимаб (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации С*) в дозе 375 мг/м² на введение в течение 4 последовательных недель или инфликсимаб (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации С*) в дозе 5 мг/кг на введение внутривенно дважды в месяц. Предпочтительно применять ритуксимаб, ингибиторы ФНО менее эффективны.

При раннем локализованном варианте без поражения почек назначают метотрексат (*уровень доказательности 2В, уровень рекомендации В*) для подкожного введения в дозе 15 мг/м² (0,5-1 мг/кг) еженедельно.

Также используют *препараты простагландинов* – аналоги естественного простагландина E1. Препарат обладает выраженным сосудорасширяющим (на уровне артериол, прекапиллярных сфинктеров, мышечных артерий), антиагрегантным и ангиопротекторным действием, улучшает микроциркуляцию и периферическое кровообращение, способствует открытию коллатеральных сосудов; улучшает реологические свойства крови, способствует повышению эластичности эритроцитов и уменьшению агрегацию тромбоцитов. Алпростадил вводят в/в в 2 приема, суточная доза составляет 1-20 нг/кг/мин. Препарат вводится только через инфузомат, со скоростью не менее 50-75 мл/час, не менее 2-х часов. Длительность терапии составляет 14 дней, затем доза препарата снижается до 3 нг/кг/час в течение 3-х дней, после чего проводится отмена препарата. Во избежание развития нежелательных явлений (резкое снижение АД, экстрасистолия, тахи-, брадикардия) введение препарата необходимо осуществлять под контролем ЭКГ (монитор).

Также применяют *низкомолекулярные гепарины* в дозах 65-85 МЕ на кг массы тела в сутки; вводят строго подкожно. В случае необходимости проводят функциональный анализ анти-Ха активности; забор образцов крови для этого осуществляют через 3-4 ч после п/к инъекции, когда достигается максимальный уровень анти-Ха активности в плазме крови. Уровень анти-Ха в плазме крови должен быть в пределах 0.2-0.4 МЕ анти-Ха/мл. Максимальный допустимый уровень 1-1.5 МЕ анти-Ха/мл. После завершения терапии низкомолекулярными гепаринами с целью профилактики тромботических осложнений пациентам назначают *антикоагулянты непрямого действия – варфарин*. Дозу препарата контролируют по уровню МНО. Рекомендуемый коридор международного нормализованного отношения составляет 2,0-3,0.

Также применяют ацетилсалициловую кислоту в дозе 1-2 мг/кг 1 раз в день или дипиридамол в дозе 2,5 мг/кг дважды в день.

Для поддержания ремиссии (от 24 мес до 3 лет) применяют преднизолон в дозе 0,2–0,3 мг/кг орально в сочетании с азатиоприном (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A*) *per os* в дозе 2-3 мг/кг в день. У некоторых пациентов возможно проведение продленного курса лечения ритуксимабом. Лечение азатиоприном начинают через 3-5 дней после окончания лечения циклофосфамидом для перорального приема или через 10 дней – циклофосфамидом для в/в введения. Для поддержания ремиссии также можно использовать метотрексат (*уровень доказательности 2B, уровень рекомендации B*) в дозе 0,3–1 мг/кг подкожно (максимально – 30–40 мг/нед) еженедельно, или лефлуномид (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации B*) в дозе 0,6 мг/кг ежедневно или микофенолата мофтилом (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в дозе

600 мг/м² 2 раза в день. Также продолжают прием ацетилсалициловой кислоты 1-2 мг/кг 1 раз в день или дипиридамола 2,5 мг/кг перорально 2 раза в день.

В случае развития серьезного обострения на фоне поддерживающей терапии проводят однократное в/в введение циклофосфида в дозе 750-1000 мг/м², если предварительно применялся циклофосфамид для перорального приема для индукции ремиссии. Лечение циклофосфамидом сочетают с пульс-терапией метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг (максимально 1 гр) в/в в течение 3-х дней и ежедневным 2-х объемным плазмообменом (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A*) в течение 5 или 10 дней.

Также вводят внутривенный иммуноглобулин человека нормальный, содержащий IgG, в дозе 2 гр/кг и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – ритуксимаб (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) или инфликсимаб (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*). Предпочтительнее применение ритуксимаба.

При развитии легких обострений и нестойкой ремиссии целесообразно переключение на препараты второй линии (микофенолата мофетил, циклоспорин, метотрексат).

Для профилактики пневмоцистной пневмонией у пациентов с поражением легких, а также у детей, получающих циклофосфамид и ритуксимаб, применяют ко-тримоксазол в профилактической дозировке 5 мг/кг/в день ежедневно (*уровень доказательности 4, уровень рекомендации D*).

Дозировки, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов, представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Дозы, побочные эффекты и алгоритм ведения пациентов на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения васкулитов

	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мофетил	Циклоспорин	Метотрексат
Дозировка	2–3 мг/кг 1 раз в день перорально 2–3 месяца; 0.5–1.0 г/м ² в/в ежемесячно	0.5–2.5 мг/кг 1 раз в день перорально в течение 1 года и более	(600 мг/м ² дважды в день)	3–5 мг/кг/сут. перорально, разделенные на 2 дозы	10–15 мг/м ² /нед. перорально или подкожно (одинарная доза)
Побочные эффекты	Лейкопения; геморрагический цистит; обратимая алопеция; бесплодие; лейкемия, лимфома, переходноклеточная карцинома мочевого пузыря	Диспепсические явления; гепатотоксичность; сыпь; лейкопения	Супрессия костного мозга; острая диарея; легочный фиброз	Ухудшение функции почек, гипертензия, гепатотоксичность, тремор, гиперплазия десен, гипертрихоз, лимфома	Миелотоксичность и интерстициальный пневмонит (снижение риска при приеме фолиевой кислоты), обратимое повышение трансаминаз, фиброз печени
Кумулятивная токсическая доза	Не описаны для онкологии; 500 мг/кг для азооспермии	Не описаны	Не описаны	Не описаны	Не описаны

Клинический мониторинг	Еженедельный ОАК на время проведения терапии (обычно 2–3 месяца); исходная и ежемесячная оценка функции почек и печени. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении $<150 \times 10^9/\text{л}$ или гематурии ОАК на 10 день при в/в введении. Снизить дозу при почечной или печеночной недостаточности до 250–300 мг/м ²	Еженедельный ОАК в течение 1 месяца, затем каждые 3 месяца. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении и $<150 \times 10^9/\text{л}$	Каждые 2 недели ОАК в течение 2 месяцев, затем ежемесячно. Основные показатели функции печени и почек ежемесячно до нормализации состояния. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении $<150 \times 10^9/\text{л}$ либо при значительных побочных эффектах со стороны ЖКТ	Еженедельное измерение АД; исходная и ежемесячная оценка функции почек и печени с расчетом скорости клубочковой фильтрации. Биопсию почки каждые 3 года.	Исходно – рентгенография или КТ ОГК, ОАК и печеночные показатели, затем ОАК и печеночные показатели каждые 2 недели. Временная отмена и/или снижение дозы при повышении печеночных ферментов выше референтных значений, числе нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$ или их быстром снижении; при развитии инфекций или диспепсических явлениях (тошнота, рвота, диарея).
-------------------------------	--	---	---	---	--

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

Специализированная, в том числе высокотехнологичная помощь оказывается в детском ревматологическом отделении медицинской организации, где предусмотрено наличие:

- отделения анестезиологии и реаниматологии или блока (палаты) реанимации и интенсивной терапии;
- иммунологической лаборатории с проточным цитофлюоомером и оборудованием для определения иммунологических маркеров ревматических болезней;
- отделения лучевой диагностики, включая кабинет магнитно-резонансной и компьютерной томографии с программой для исследования суставов;
- эндоскопического отделения.

Помощь оказывает врач-ревматолог, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н).

Обследование и лечение пациентов проводится в соответствии со стандартом специализированной, в т.ч. высокотехнологичной медицинской помощи больным с системными васкулитами в условиях стационара или дневного стационара.

- Детям с высокой и средней степенью активности болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного стационара.
- Детям с низкой степенью активности и ремиссией болезни специализированная медицинская помощь оказывается в условиях круглосуточного и дневного стационара.

Продолжительность лечения пациента в стационаре – 42 дня

Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара – 14 дней

Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

Ведение пациента, получающего ритуксимаб в условиях стационара

- **Условия для лечения ритуксимабом:**

- осуществляется в специализированном лечебном учреждении, имеющем опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии;
- наличие лабораторных и диагностических подразделений для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также отделения реанимации и интенсивной терапии.

- **При назначении ритуксимаба:**

- ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.

- **В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:**

- плановое введение ритуксимаба пропустить;
- компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии;
- серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр;
- исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист;
- исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр).

- **В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):**

- ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14–21 дня;
- кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14–21 дня;
- цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки в течение 14 дней.

• **В случае активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:**

- ацикловир 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или
- ганцикловир 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14–21 дня;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgG 0,2–0,5 г/кг/курс.

• **В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:**

- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг с интервалом 1 мес; если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями.

• **В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:**

- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки 3–5 дней (при необходимости — дольше) подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

• **В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):**

- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов;
- цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки внутривенно до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

• **В случае сепсиса — антибактериальные препараты широкого спектра действия:**

- цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки + амикацин 15 мг/кг/сутки или нетилмицин 5–7,5 мг/кг/сутки внутривенно.

При неэффективности:

- меропенем 10–20 мг/кг/курс внутривенно;
- цефоперазон + сульбактам 40–80 мг/кг/сутки внутривенно;
- человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG, 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.

• **В случае инфекции кожных покровов и подкожножировой клетчатки (целлюлит):**

- наблюдение хирурга;
- местная терапия;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия (амоксциллин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения).

- **В случае инфекции мочевыводящих путей:**

- бактериологическое исследование мочи;
- антибактериальные препараты;
- уросептики.

- **При острой или обострении хронической инфекции:**

- инфузии ритуксимаба не проводятся;
- проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Амбулаторно-поликлиническая помощь оказывается в детском ревматологическом кабинете.

Помощь оказывает врач-ревматолог, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения по специальности «ревматология», без предъявления требований к стажу работы (Приказ Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н с изменениями, внесенными приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2011 г. № 1644н, Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н).

Ведение пациента, получающего ГК и иммунодепрессанты

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в мес.
- 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 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 нед:
 - 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 нед.
- ЭКГ всем детям 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 — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

Ведение пациента, получающего инфликсимаб

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в мес.
- 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 нед:
— 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.

Ведение пациента, получающего ритуксимаб

- Осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 14 дней.
- Клинический анализ крови — 1 раз в 14 дней (гемоглобин, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ).
- В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:
— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;

- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) 5x10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно в течение 3–5 дней, при необходимости дольше, до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- 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 детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимбом;
 - пропустить плановый прием иммунодепрессантов.
- В случае катаральных явлений, лихорадки:
 - консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию ритуксимабом;
 - 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 детское ревматологическое отделение Федерального центра, инициировавшее терапию ритуксимабом.
- 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 ритуксимабом;
 - 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.
- Плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии.
- Внеплановая госпитализация в случае обострения болезни.

Ведение всех пациентов с гранулематозом Вегенера

- Всем детям оформление статуса «ребенок-инвалид».
- Обучение на дому показано:
 - детям с гранулематозом Вегенера, 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;
 - 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.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ

1. Оценка показаний к госпитализации пациентов в ревматологическое отделение Федерального центра.
2. Консультация тяжелых пациентов с гранулематозом Вегенера для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в Федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на гранулематоз Вегенера.
4. Консультация нетранспортабельных больных с гранулематозом Вегенера для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Пациентам с гранулематозом Вегенера при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса об инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

6. Пациентам с гранулематозом Вегенера при неэффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса о переключении на другой генно-инженерный биологический препарат.
7. Коррекция терапии при непереносимости противоревматических препаратов у пациентов с гранулематозом Вегенера.
8. Консультация больных гранулематозом Вегенера, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология гранулематоза Вегенера окончательно не установлена.

Вторичная профилактика включает комплекс мероприятий, направленных на предотвращение рецидивов заболевания:

- диспансерное наблюдение;
- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция;
- обеспечение охранительного режима (ограничение психо-эмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);
- предохранение от инсоляции и применения УФО (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);
- индивидуальный подход к вакцинации (вакцинация детей может проводиться только в период полной ремиссии заболевания, при длительном ее сохранении по индивидуальному графику); введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания при отсутствии адекватного лечения всегда плохой. У 40% больных развивается хроническая почечная недостаточность.

Смертность при гранулематозе Вегенера составляет 12%. Основные причины – прогермсирующая почечная недостаточность, поражение легких и инфекционные осложнения (сепсис) иммуносепрессивной терапии.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лыскина Г.А. Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. — М.: Литтера, 2007. — С. 842–871.
2. Cabral D.A., Uribe A.G., Bensen S. et al. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3413–24.
3. Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J. et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006; 65: 936–941.
4. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 798–806.
5. Vanoli M., Bacchiani G., Origgi L., Scorza R. Takayasu's arteritis: a changing disease // *Journal of nephrology.* — 2001; 14(6): 497–505.