

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ  
С УЗЕЛКОВЫМ ПОЛИАРТЕРИИТОМ И РОДСТВЕННЫМИ  
СОСТОЯНИЯМИ**

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

**2015 г.**

## **Список сокращений**

ANCA - антитела к цитоплазме нейтрофилов

EULAR - Европейская лига против ревматизма

GPPs - Good Practice Points (доброкачественная практика)

IgG, M, A – иммуноглобулины G, M, A

PreS - Европейское общество детских ревматологов

PRINTO - Международная педиатрическая ревматологическая организация по клиническим исследованиям

АД – артериальное давление

АНФ – антинуклеарный фактор

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

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

НС – нервная система

ОАК – клинический анализ крови

ОГК – органы грудной клетки

РФ - ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – Ультразвуковое исследование

УФО – ультрафиолетовое облучение

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

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 .....	8
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ .....	9
ЛЕЧЕНИЕ .....	9
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ .....	9
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ .....	10
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА .....	12
В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ .....	12
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ .....	15
ПОКАЗАНИЯ К ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИМ КОНСУЛЬТАЦИЯМ .....	18
ПРОФИЛАКТИКА .....	18
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ .....	19
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	19

## **ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С УЗЕЛКОВЫМ ПОЛИАРТЕРИИТОМ И РОДСТВЕННЫМИ СОСТОЯНИЯМИ**

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, рассмотрены и утверждены 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

**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**

Узелковый полиартериит – острое, подострое или хроническое заболевание, в основе которого лежат поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного васкулита и последующей периферической и висцеральной ишемии.

Вариант узелкового полиартериита, развивающийся преимущественно у детей, называется ювенильным полиартериитом. Он отличается гиперергическим компонентом, преимущественным поражением периферических сосудов и возможным развитием тромбангиотических осложнений с формированием очагов сухих некрозов кожи, слизистых оболочек, гангреной пальцев. Висцеральная патология при ювенильном полиартериите обычно слабо выражена и не влияет на его исход, но в целом процесс склонен к длительному хроническому рецидивирующему течению.

Классический вариант узелкового полиартериита, возникающий у детей, характеризуется преимущественным развитием системных висцеритов, близок к типичному узелковому полиартерииту взрослых. Он отличается тяжелым течением, обусловленным поражением почек с высокой артериальной гипертензией, абдоминальной ишемией, сосудистыми церебральными кризами, коронаритом, легочным васкулитом, множественными мононевритами и др., и имеет высокую летальность.

Синонимы: болезнь Куссмауля–Мейера, болезнь Куссмауля, классический узелковый полиартериит, узелковый полиартериит с преимущественным поражением внутренних

органов, узелковый полиартериит с преимущественным поражением периферических сосудов, узелковый полиартериит с ведущим тромбангиитическим синдромом.

### **КОД МКБ 10**

M30.0 Узелковый полиартериит.

M30.2 Ювенильный полиартериит.

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Частота узелкового полиартериита у детей неизвестна. В настоящее время классический узелковый полиартериит у детей диагностируется крайне редко, в основном наблюдается ювенильный полиартериит. Узелковый полиартрит может развиваться во всех периодах детства, в то время как ювенильный полиартериит чаще начинается у девочек в возрасте до 7 лет.

### **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Возможными причинами возникновения узелкового полиартериита являются инфекционные и аллергические факторы. При классическом узелковом полиартериите у большинства больных выявляется инфицирование вирусом гепатита В.

При ювенильном полиартериите начало заболевания и его обострения совпадают с респираторной вирусной инфекцией, тонзиллитом или отитом, реже – с лекарственной либо вакцинальной провокацией. Возможна роль наследственной предрасположенности: нередко у ближайших родственников имеются различные сосудистые, ревматические и аллергические заболевания.

В патогенезе узелкового полиартериита основную роль играют иммунокомплексные процессы с активацией комплемента и накоплением лейкоцитов в зоне фиксации иммунных комплексов. Иммунокомплексное воспаление развивается в стенке мелких и средних артерий. Следствием этого являются деструктивно-пролиферативный васкулит, деформация сосудистого русла, замедление кровотока, реологические и гемокоагуляционные нарушения, тромбоз просвета сосудов, тканевая ишемия. Исходом этого процесса является фиброз стенки сосуда, что ведет к образованию аневризм диаметром до 1 см. При узелковом полиартериите артерии страдают не на всем протяжении, чаще поражаются места разветвлений. Так как процесс сегментарный, то между микроаневризмами имеются не поврежденные участки сосудов, что дает образования типа узелков.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ**

В настоящее время общепринятой классификации заболевания нет.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

#### **Общие проявления**

Характерны острое начало, ремиттирующая лихорадка, профузный пот, истощение. Жалобы на сильные боли в мышцах, крупных суставах, животе.

### **Поражение кожи**

Изменения на коже очень разнообразны, могут протекать по типу геморрагической сыпи, характерной также для тромбоцитопенической пурпуры или мультиформной эритемы.

Кожные проявления:

- Ливедо – состояние кожи, характеризующееся ее неравномерной синюшной окраской за счет сетчатого или древовидного рисунка просвечивающих кровеносных сосудов, находящихся в состоянии пассивной гиперемии. Гистологически в эпидермисе – расширенные капилляры, особенно сосочкового слоя, отек их стенок и набухание эндотелиальных клеток. Частичная закупорка просвета кровеносных сосудов.
- Кожные узелки – располагаются по ходу сосудов, болезненны при пальпации.
- Поверхностные инфаркты кожи – язвы с вовлечением кожи и поверхностных тканей или минимальные ишемические изменения (инфаркты и кровоизлияния в подногтевое ложе, дигитальные некрозы подушечек пальцев).
- Глубокие инфаркты кожи – кожные язвы с вовлечением глубоких подкожных структур, некрозы и гангрены фаланг пальцев и/или периферических тканей (нос, язык, мочки уха и др.).

### **Поражение почек**

Гематурия, протеинурия, артериальная гипертензия.

### **Поражение ЖКТ**

- Развивается относительно часто.
- Воспалительные изменения в кишечнике без характерных гистологических признаков язвенного колита или болезни Крона. При рутинной биопсии слизистой васкулит практически не выявляется, т.к. артерии малого и среднего калибра располагаются под слизистой оболочкой.
- Кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ
- Перфорация кишечника
- Панкреатит.

### **Поражение центральной и периферической НС**

Гемиплегия, потеря зрения, мононеврит, полинейропатия, органический психоз, инсульт

### **Другие проявления**

Ишемические боли в сердце, тестикулах, разрывы аневризмы.



## **ТЕЧЕНИЕ**

Выделяют следующие варианты течения:

- **острое:**
  - короткий начальный период;
  - бурная генерализация сосудистых поражений;
- **подострое:**
  - начало постепенное;
  - признаки активности заболевания сохраняются на протяжении 1–2 лет;
- **хроническое (рецидивирующее):**
  - чередование обострений и ремиссий.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ**

- Инсульт.
- Отек головного мозга.
- Инфаркт миокарда.
- Перитонит.
- Распространенная гангрена.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **Лабораторные методы исследования**

**Клинический анализ крови** — анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ.

**Иммунологический анализ крови** — повышение сывороточной концентрации СРБ, иммунных комплексов и/или криоглобулинов, положительные серологические реакции на вирус гепатита В (редко).

ANCA не играют ведущую роль в развитии узелкового полиартериита, но у некоторых детей они могут выявляться. Наличие цитоплазматических ANCA (c-ANCA) с антителами к протеиназе 3 являются показанием для исключения Гранулематоза Вегенера, наличие перинуклеарных ANCA (p-ANCA) с антителами к миелопероксидазе – микроскопического полиангиита.

### **Инструментальные методы исследования**

#### **Биопсия тканей**

Наиболее информативно проведение биопсии кожи и/или мышц, тканевая биопсия имеет низкую диагностическую значимость.

Характерные гистологические признаки: фибриноидный некроз стенок артерий среднего и малого калибра с выраженным воспалением в периваскулярной области.

**Катетер-селективная висцеральная цифровая субтракционная артериография.**

Выявляются аневризмы, сегментарное сужение артерий с обеднением периферического сосудистого дерева. Лечение ГК до установления диагноза нивелирует данные ангиографии и может привести к ложно-отрицательным результатам.

### **Компьютерная и магнитно-резонансная томография**

Неинвазивная ангиография (КТ и МРТ) менее чувствительная, чем катетерная ангиография. МРТ ангиография информативна для выявления больших интра- и экстракренальных аневризм и стенозов, окклюзии основных почечных артерий, областей ишемии и инфарктов.

### **Эхокардиография**

Перикардит, недостаточность клапанов, патология коронарных сосудов

## **КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ**

Диагноз узелкового полиартериита 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 узелкового полиартериита у детей (EULAR/PRINTO/PreS, 2010).

<b>Критерии</b>	<b>Определение</b>
<b>Обязательные</b>	
1. Патоморфология	Наличие некротизирующего васкулита мелких и (или) средних артерий
2. Ангиографические изменения	Аневризмы, стенозы или окклюзии мелких и (или) средних артерий, не связанные с фибромышечной дисплазией или другими невоспалительными состояниями
<b>Дополнительные</b>	
1. Поражение кожи	Сетчатое ливедо, кожные узелки, поверхностные и глубокие кожные некрозы
2. Миалгии или мышечная слабость	Мышечная боль или слабость
3. Гипертензия	Систолическое/диастолическое АД > 95 перцентиля по росту
4. Периферическая нейропатия	Моторный мононеврит и сенсорная периферическая нейропатия
5. Поражение почек	Протеинурия > 0,3 г/сут или альбумин в моче/креатинин > 30 ммоль/мг в утренней порции Гематурия или число эритроцитов > 5 клеток в поле зрения

	Снижение клубочковой фильтрации по формуле Шварца < 50% от нормы
Диагноз узелкового полиартериита устанавливается при наличии как минимум 1 обязательного и 1 дополнительного критериев	

**Дифференциальный диагноз** необходимо проводить со следующими заболеваниями: другие васкулиты, ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит, узловатая эритема, сепсис, подострый бактериальный эндокардит, стрептококковая инфекция, гепатит В и С, ЦМВ, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, парвовирусная инфекция В19, лимфопролиферативные заболевания, гемабластотзы, болезнь Бехчета.

### **ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ**

Пример №1. Узелковый полиартериит, подострое течение (артериальная гипертензия 2ст., церебральные кризы).

Пример №2. Ювенильный полиартериит, острое течение. Гангрена мягких тканей пальцев рук.

### **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***

- протезирование;
- шунтирование;
- трансплантация почек.

#### **Медикаментозное лечение**

Для индукции ремиссии (3-6 мес) применяют преднизолон (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A*) 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 C*) в дозе 20-30 мг/кг/введение в течение 3-х последовательных дней и циклофосфамидом (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A*) в дозе 2,0 мг/кг в сутки *per os* в течение 2-3 месяцев или пульс-терапией циклофосфамидом (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A*) в дозе 0,5-0,75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 недели или 500-1000 мг/м<sup>2</sup> (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.

В случае рефрактерного течения применяют ежедневный 2-х объемный плазмообмен (*уровень доказательности 1B, уровень рекомендации A*) в течение 5 или 10 дней, внутривенный иммуноглобулин в дозе 2 гр/кг на курс и генно-инженерные биологические препараты: ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> на введение в течение 4 последовательных недель или инфликсимаб в дозе 5 мг/кг на введение внутривенно дважды в месяц. Предпочтительно применять ритуксимаб, ингибиторы ФНО менее эффективны.

При поверхностных и глубоких некрозах, а также гангренах применяют *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 используются *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 18 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 циклоспорин (*уровень доказательности 4, уровень рекомендации D*) в дозе 2-5 мг/кг в 2 приема ежедневно, или микофенолата мофетиллом (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*) в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> 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 циклофосфамида в дозе 750-1000 мг/м<sup>2</sup>, 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 в течение 5 или 10 дней.

Также вводят внутривенный иммуноглобулин человека нормальный, содержащий IgG, (ВВИГ) 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 (*уровень доказательности 3, уровень рекомендации C*), циклоспорин (*уровень доказательности 4, уровень рекомендации D*), метотрексат (*уровень доказательности 2B, уровень рекомендации B*)).

Для профилактики пневмоцистной пневмонии 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
<b>Дозировка</b>	2–3 мг/кг 1 раз в день перорально 2–3 месяца; 0.5–1.0 г/м <sup>2</sup> в/в ежемесячно	0.5–2.5 мг/кг 1 раз в день перорально в течение 1 года и более	(600 мг/м <sup>2</sup> дважды в день)	3–5 мг/кг/сут. перорально, разделенные на 2 дозы	10–15 мг/м <sup>2</sup> /нед. перорально или подкожно (одинарная доза)
<b>Побочные эффекты</b>	Лейкопения; геморрагический цистит; обратимая алоpecia; 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
<b>Кумулятивная токсическая доза</b>	Не описаны для онкологии; 500 мг/кг для азооспермии	Не описаны	Не описаны	Не описаны	Не описаны
<b>Клинический мониторинг</b>	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 × 10 <sup>9</sup> /л, тромбоцитопении <150 × 10 <sup>9</sup> /л или гематурии ОАК на 10 день при в/в введении. Снизить дозу при почечной или печеночной недостаточности до 250–300 мг/м <sup>2</sup>	Еженедельный ОАК в течение 1 месяца, затем каждые 3 месяца. Временная отмена и/или снижение дозы при нейтропении <1.5 × 10 <sup>9</sup> /л, тромбоцитопении и <150 × 10 <sup>9</sup> /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 × 10 <sup>9</sup> /л, тромбоцитопении <150 × 10 <sup>9</sup> /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 × 10 <sup>9</sup> /л, тромбоцитов <150 × 10 <sup>9</sup> /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 цитофлюометром 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 дней**

**Продолжительность лечения пациента в условиях дневного стационара – 14 дней**

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

***Ведение пациента, получающего ритуксимаб***

- **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  $1,5 \times 10^9$ /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 пациента, получающего инфликсимаб*

**Перед назначением инфликсимаба полное обследование на наличие туберкулеза:**

— реакция Манту;  
— Диаскинтест;  
— квантифероновый тест;  
— компьютерная томография органов грудной клетки.

• **При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм), и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:**

- консультация фтизиатра;
- туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.

• **При выявлении активного туберкулезного процесса:**

- наблюдение у фтизиатра;
- проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;
- назначение инфликсимаба противопоказано.

• **При развитии аллергических реакций на инфузии инфликсимаба:**

- при развитии инфузионных реакций на введение инфликсимаба препарат отменить.

• **При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК:**

- инфликсимаб отменить.

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

- инфузии и инъекции инфликсимаба не проводить;
- начало терапии инфликсимабом (или возобновление) не ранее чем через неделю после выздоровления;
- максимальная длительность перерыва между инфузиями инфликсимаба 12 нед.

## **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 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 — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. После контрольного анализа крови при нормализации показателей — возобновить прием препарата.

- 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 — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. Возобновить прием препарата после восстановления биохимических показателей.

- Анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, антинуклеарного фактора [АНФ]) — 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 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)  $5 \times 10$  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 ритуксимабом;
- 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 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 всех пациентов с узелковым полиартериитом**

- Всем детям оформление статуса «ребенок-инвалид».
- Обучение на дому показано:
  - детям, 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 системным склерозом для решения вопроса о необходимости и безопасности транспортировки больного в Федеральный центр.
3. Консультация пациентов без установленного диагноза с подозрением на узелковый полиартериит.
4. Консультация нетранспортабельных больных с системным склерозом для решения вопроса о диагностике и лечении.
5. Пациентам с системным склерозом при неэффективности терапии иммунодепрессантами в течение 3-х месяцев консультация для решения вопроса об инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами.
6. Пациентам с системным склерозом 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 системным склерозом.
8. Консультация больных системным склерозом, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

Первичная профилактика не разработана, поскольку этиология заболевания 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**

В отличие от других васкулитов, таких как гранулематоз Вегенера, при узелковом полиартериите возможно достижение стойкой длительной ремиссии. Однако, при неэффективности лечения могут развиваться тяжелые опасные для жизни проявления. По разным данным смертность при узелковом полиартериите составляет от 1,1% до 10%. Возможно развитие инфекций на фоне лечения иммунодепрессантами, а в более старшем возрасте – раннего атеросклероза.

## **СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баранов А.А. Системные васкулиты. В кн. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. — С. 528–572.
2. Исаева Л.А., Лыскина Г.А. Узелковый периартериит у детей. — М.: Медицина, 1984. — 205 с.
3. Лыскина Г.А. Системные васкулиты. В кн.: Детская ревматология. Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — С. 221–270.
4. 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.
5. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. — М.: Литтерра, 2003. — 506 с.
6. Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J. et al. EULAR/PRoS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006; 65: 936–941.
7. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (9): 1641 – 52.
8. Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004; 145 : 517 – 22.